

# **MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI**

***DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKAI, PROGNOSZTIKAI  
ÉS PREDIKTÍV SZÖVETI BIOMARKEREK  
VIZSGÁLATA TÜDŐRÁKBAN***

***Moldvay Judit***

***Budapest***

***2019***

## BEVEZETÉS

A tüdőrák világviszonylatban és Magyarországon is a vezető daganatos halálok, és felfedezésekor a betegek közel felében már távoli áttét mutatható ki. Közülük kiemelendő az agyi- és a csontáttét az életminőséget és a túlélést rontó hatása miatt. Az utóbbi években a tüdőrák terápiájában látványos fejlődés tapasztalható, előbb a molekuláris célzott terápia bevezetésével, majd pedig az immunterápia térhódításával. Az eredményes kezelés érdekében elengedhetetlen a pontos diagnózis felállítása, ehhez pedig szükségesek differenciáldiagnosztikai markerek. A prognosztikai markerek tanulmányozása segítheti az eredményesebb terápiás stratégiák kidolgozását, emellett számos prognosztikai markerről bebizonyosodott, hogy prediktív értékkel is bír. Az újabb terápiás modalitásokhoz nélkülözhetetlenné vált a patológiai háttér a betegszelekcióhoz szükséges prediktív markerek meghatározása érdekében, aminek nemcsak terápiás-, hanem költséghatékonyság szempontjából is nagy jelentősége van.

A tüdőrák diagnosztikájával és terápiájával kapcsolatban számos kérdés várt megválaszolásra.

A tüdőben gyakran jelennek meg áttéti daganatok, ezért igen nagy szükség volt a primer tüdőrák ezekről való elkülönítését segítő biomarkerre.

A korai stádiumban operált betegeknél észlelt magas tumor recidíva arány miatt rendkívül fontos volt prognosztikai markerek vizsgálata, amelyek segíthetnek eldönteni, hogy kik profitálhatnak legtöbbet műtét utáni gyógyszeres daganatellenes kezelésből. Ehhez kapcsolódó fontos klinikai kérdés volt az agyi áttétek kialakulására vonatkozó kockázat vizsgálata, valamint a hematogén metasztázisok megjelenési helyének és idejének átfogó elemzése.

Tüdőrákban a 2000-es évek elején az EGFR gátlásán alapuló molekuláris célzott terápia megjelenésével párhuzamosan, egyre sürgetőbbé vált az EGFR és a KRAS státusz prognosztikai és prediktív szerepének vizsgálata.

15 évvel később az immunterápia berobbanásával pedig kulcsfontosságúvá vált az immunellenőrzőpont-gátló kezelés prediktív faktorainak vizsgálata, mind a primer tumorban, mind pedig a távoli áttétekben.

Munkánk során a kutatás és a klinikum szoros összekapcsolásával, hazai és nemzetközi együttműködés segítségével kerestük a választ ezekre a kérdésekre.

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ADC	Adenocarcinoma
CAS	Cellular apoptosis susceptibility protein
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computed tomography
EGFR	Epidermal growth factor receptor
ERCC1	Excision repair cross-complementation group 1
FFPE	Formalin-fixed paraffin-embedded
FISH	Fluorescence in situ hybridization
HE	Hematoxinil-eozin
HER	Human epidermal growth factor receptor
IC	Immune cell (immunsejt)
IHC	Immunohistochemistry
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
L-ADC	Lepidikus terjedést mutató adenocarcinoma
LCC	Large cell carcinoma (nagysejtes tüdőrák)
MR	Mononuclear ring (mononukleáris gyűrű)
MRI	Magnetic resonance imaging
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NSCLC	Non-small cell cancer (nem-kissejtes tüdőrák)
ORR	Objective response rate (objektív terápiás válaszarány)
OS	Overall survival (teljes túlélés)
PCR	Polymerase chain reaction
PD-1	Programmed cell death-1
PD-L1	Programmed cell death ligand-1
pEGFR	Phospho-EGFR
PFS	Progression free survival (progressziómentes túlélés)
PS	Performance status
SCC	Squamous cell carcinoma (laphámrák)
SCLC	Small cell lung cancer (kissejtes tüdőrák)
TC	Tumor cell (tumorsejt)
TKI	Tyrosine kinase inhibitor
TMA	Tissue microarray
TNM	Tumor lymph Node Metastasis
TTF-1	Thyroid transcription factor-1
WGS	Whole genome sequencing
wt	Wild type

## CÉLKITŰZÉSEK

1. A TTF-1 fehérje expresszió differenciáldiagnosztikai értékének meghatározása primer és áttéti tüdő adenocarcinomákban.
2. Egyes claudin fehérjék expressziójának tanulmányozása normál hörgőhámiban és a tüdőrák főbb szövettani altípusaiban, továbbá prognosztikai szerepük meghatározása nem-kissejtes tüdőrákban.
3. Nagy betegszámú kohorszban a primer tüdőrák lokalizációja és a távoli áttétek helye, megjelenési ideje és a megjelenéstől számított túlélés összefüggéseinek vizsgálata. Az agyba korán, illetve későn metasztatizáló tüdőrákok klinikopatológiai tulajdonságainak jellemzése, különös tekintettel az agyi áttét körül kialakuló ödémára.
4. Protein expressziós különbségek vizsgálata primer tüdőrákokban és azok agyi áttéteiben.
5. Platinabázisú kemoterápia mutagén hatásának vizsgálata tüdő adenocarcinomában, és ennek kapcsolata az áttétképződéssel.
6. Az EGFR státusz vizsgálata tüdőrákban, különös tekintettel a klasszikus és ritka EGFR mutációk közti különbségekre.
7. A KRAS mutáció prognosztikai és prediktív értékének, továbbá a távoli áttét helyével való kapcsolatának vizsgálata tüdő adenocarcinomában.
8. Az immunterápia prediktív faktorainak vizsgálata primer tüdő adenocarcinomában és agyi áttétekben.
9. Platinabázisú kemoterápia szöveti biomarkerekre gyakorolt hatásának vizsgálata tüdőrákban.

## BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

### Betegcsoportok

A jelen disszertációban bemutatott 23 vizsgálatban összesen több mint 4600 beteg szövettani mintáit és/vagy klinikopatológiai paramétereit elemeztük. Az 1. és a 2. táblázatban bemutatjuk ezen betegek legfontosabb klinikopatológiai jellemzőit és az alkalmazott főbb vizsgálómódszerek esetszámaikat.

Betegszám	Férfi/Nő*	Átlag-életkor (év)	Szövettan (mintaszám)				Tüdőrák stádium (esetszám)**			
			ADC	SCC	SCLC	Egyéb	I	II	III	IV
4637	2306/2281	58	4149	326	133	107	840	332	954	2294

1. táblázat. A disszertáció alapját képező 23 vizsgálatban szereplő primer tüdőrákos betegek száma, valamint a főbb klinikopatológiai jellemzők (\*50 esetben, \*\*217 esetben nincs adat) (ADC: adenocarcinoma, SCC: laphámrák, SCLC: kissejtes tüdőrák)

Az egyes kohorszok közti átfedés mértéke nem érte el a 10%-ot. Valamennyi vizsgálatba hazai betegeket vontunk be, akiknek döntő többsége (95%) az Országos Korányi Pulmonológiai Intézetben került ellátásra.

Betegszám	Klinikai adat-feldolgozás esetszám	Radiológiai adat-feldolgozás esetszám	Szövetminta (esetszám)			IHC vizsgálat antitestek száma	EGFR FISH vizsgálat esetszám	EGFR/KRAS mutáció analízis esetszám
			primer tumorból	agyi áttétből	tumor párok			
4637	3871	3166	2102	328	79	97	128	1404

2. táblázat. A disszertáció alapját képező 23 vizsgálatban szereplő primer tüdőrákos betegek száma, valamint az alkalmazott főbb vizsgálómódszerek esetszámai

2200 betegnél csak klinikai és radiológiai adatfeldolgozás történt, míg közel 2500 esetben primer tüdőrák és/vagy agyi áttét archivált szövetmintáit analizáltuk. 79 esetben ugyanazon beteg primer tumorát és annak távoli áttétét, döntően agyi áttétét, tehát mintapárokat tanulmányoztunk. Az agyi áttétek sebészi eltávolítására legtöbbször az Országos Klinikai Idegtudományi Intézetben került sor, míg ezen minták patológiai kiértékelése a Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetében történt. Mindezek alapján a betegek sebészi ellátását és daganatuk patológiai diagnosztizálását illetően relatíve homogén betegcsoportok kialakítására nyílt lehetőségünk.

Az immunhisztokémiai (IHC) vizsgálatok döntő többségében a minták sebészi reszekcióból származtak, és valamennyi esetben formalinban fixált, paraffinba ágyazott (FFPE) szövetmintát dolgoztunk fel. Ezzel szemben az EGFR és KRAS mutáció meghatározására a betegek kb. 1/3-ában bronchoscopos mintavételből, transthoracalis tűbiopsziából, vagy malignus mellkasi folyadékgyüleméből származó citológiai preparátumból került sor.

A #1<sup>1</sup> vizsgálatban kontrollként 50 – nem pulmonális eredetű – adenocarcinoma (ADC) szolgált.

A #2 vizsgálatban az immunhisztokémiai vizsgálatok mellett 22, szövettanilag reprezentatív tumormintán mRNS szint meghatározás is történt.

A #17 esettanulmányunk 6 órán belül elvégzett kórboncolás során eltávolított daganatminták mínusz 80°C-on archivált szövetmintáinak elemzésén alapult. Ennek keretében mind a recidív primer tumorból, mind pedig a többszörös áttétekből teljes genom szekvenálás történt.

### **Peritumorális agyödéma megítélése**

Az ödéma méretének meghatározását a képalkotót megjelenítő program beépített mérőeszközeivel végeztük (Syngo Plaza, Siemens). A CT képeken az ödémát perifokális hipodenzitásként azonosítottuk, vastagságát pedig a daganat legnagyobb axialis kiterjedésnél mértük a tumor szélétől a hipodenzitás határáig sugárirányban.

---

<sup>1</sup> Az irodalmi hivatkozások áttekintésének megkönnyítése érdekében a disszertáció alapját képező publikációk #1 – #23 jelöléssel kerültek feltüntetésre a szövegben.

Az MRI képeken a tumor határát pontosan meghatároztuk a kontrasztos T1 súlyozott képek segítségével, és azonos magasságban lemértük a T2 súlyozott vagy FLAIR (*fluid attenuation inversion recovery*) képeken a perifokális hiperdenzitást a tumor határától a hiperdenzitás széléig sugárirányban.

### **Fénymikroszkópos szövettani jellemzők vizsgálata**

HE festett metszeteken meghatározásra került az ADC-k differenciáltsági foka (grade I-III). Rögzítettük emellett, ha a tumorban nekrosis volt jelen, ha érbetörés volt megfigyelhető, és meghatároztuk a daganatban a lepidikus terjedési mód %-os arányát. Ez utóbbi alapján lepidikus terjedésű komponenssel rendelkezőnek tartottuk a tumort, ha ez az arány  $\geq 20\%$  volt. A #3 és a #13 vizsgálatban ugyancsak elkülönítettük a lepidikus terjedésű ADC-ket a solid variánstól.

A #19 és #20 vizsgálatunk során a primer tüdő és agyi áttét minták HE festett metszetein meghatároztuk, hogy a daganatsziget körül jelen van-e mononukleáris sejtekből álló infiltrátum, azaz mononukleáris gyűrű (MR). Meghatároztuk a daganat stromájában megfigyelhető mononukleáris sejtek (lymphocyták, macrophagok és plazmasejtek) mennyiségét is. Két csoportot hoztunk létre az alapján, hogy a tumor stromának több vagy kevesebb, mint 20%-ában voltak megfigyelhető gyulladásosejtek.

### **Immunhisztokémiai vizsgálatok**

A legtöbb esetben az IHC vizsgálatokat FFPE tumormintákból készített TMA-n végeztük, és standard avidin-biotin-peroxidáz módszert alkalmaztunk. Több mint 40 különböző primer antitestet használtunk a sejtproliferáció, a differenciáció, az apoptózis és a sejtadhézió markereinek kimutatására. Vizsgáltuk emellett a tight junction proteinek közé tartozó claudin-1, -2, -3, -4 és -7 fehérjét, az mTOR-t, az ERCC1-et, valamint az immunterápia prediktív markereként alkalmazott PD-L1-et és a PD-1 fehérjét is.

### **mRNS expresszió vizsgálata**

Szelektált tumormintákon vizsgáltuk a claudinok mRNS expresszióját is valósídejű PCR segítségével.

### **EGFR státusz meghatározás**

Tüdő ADC-k hisztológiai és citológiai mintáin EGFR gén mutáció analízis történt nested- és a mutáció-dúsító PCR-t követő Sanger szekvenálással. Leggyakrabban a 18-as, 19-es és 21-es exon vizsgálatára került sor. A tumorsejtek EGFR génjének kópiaszámát FISH vizsgálattal, LSI EGFR SpectrumOrange/CEP 7 SpectrumGreen Vysis EGFR próbával (Abbott Laboratories, Des Plaines, IL, USA) határoztuk meg.

### **KRAS mutáció meghatározás**

A KRAS 12-es és 13-as kodon mutációkat mikrofluidika alapú restrikciós fragmentum kimutató rendszerrel szűrtük ki.

### **Teljes genom szekvenálás**

A #9 vizsgálatban a frissen lefagyasztott vér- és boncolási tumorminták teljes genom szekvenálását Illumina HiSeq X Ten (Edinburgh Genomics) készüléken végeztük, 60-80-szoros lefedettséggel, 150 bázispáros párosított végű szakaszokon. A szekvenciákat a GRCh38/hg38 referencia genomra illesztettük a Burrows-Wheeler illesztési algoritmus segítségével. Az indelek újraillesztését a Genome analysis Toolkit (GATK (2), 3.4. verzió) segítségével végeztük.

### **Statisztikai próbák**

Az adatok kiértékeléséhez SPSS 17.0 programot (SPSS Inc., Chicago, Ill, USA), vagy GraphPad Prism 5 szoftvert (GraphPad Software Inc., San Diego, USA), használtunk és az alábbi próbákat és tesztek alkalmaztuk:  $\chi^2$  próba, Fisher egzakt teszt, ANOVA vizsgálat, Kolmogorov-Smirnov teszt, Mann-Whitney U teszt, Kruskal-Wallis próba, Wilcoxon teszt, Spearman rang teszt, Kaplan-Meier analízis, log-rank módszer és Cox hazard modell.

A #6 vizsgálatban klaszter analízist végeztünk.

### **Etikai engedélyek**

„Tüdőtumorok prognosztikai és prediktív faktorainak vizsgálata” (ETT-TUKEB, 510/2013, 52614-4-213/EKU, 23636-2/2018, 23636/-10/2018/EÜIG) és „Agyi áttétek genomikai elemzése, klonális eredet, szervi specifitás vizsgálata” (ETT-TUKEB 86/2015).



## EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS

### ***Tüdőrákok differenciáldiagnosztikai és prognosztikai markereinek vizsgálata***

#### *TTF-1 fehérje expresszió vizsgálata tüdőrákban [1]<sup>2</sup>*

A #1 vizsgálatban bemutattuk, hogy a TTF-1 protein expresszió 92%-os szenzitivitású és 100%-os specificitású az ADC-k pulmonális eredetének igazolásakor. A primer tüdő ADC diagnózis felállítása indikációt jelent egyes kemoterápiás szerek (pl. pemetrexed) alkalmazására, illetve indokoltta teszi olyan molekuláris célpontok (pl. EGFR, ALK, ROS1, BRAF) meghatározását, amelyek ellen már terápiás készítmények állnak rendelkezésünkre. A TTF-1 meghatározás emellett fontos szerephez jut az immunterápia esetében is, mivel mások az indikációs körök ADC-ben, mint SCC-ben.

#### *Claudin fehérje expresszió tüdőrákok szövettani altípusaiban [2]*

A #2 vizsgálat során elsőként írtuk le tüdőrákban, illetve annak különböző szövettani altípusaiban a claudin-1, -2, -3, -4 és -7 protein és mRNS expressziót. Az egyes szövettani csoportok közt megfigyelt jelentős expressziós különbségek felvetik a claudinok lehetséges differenciáldiagnosztikai szerepét. Magas claudin-3 és -4 expressziót figyeltünk meg tüdő ADC-kben, ami hasonlóságot mutat más szervek adenocarcinomáival, így pl. emlőrákkal, pancreas- és ovarium carcinomával. Az ADC-vel ellentétben SCC-ben szignifikáns csökkenést tapasztaltunk a claudin-3 expressziót illetően, ami a tüdő ADC-k és SCC-k bronchialis carcinogenesisbeli különbségeire is utalhat.

Erősen szignifikáns különbséget észleltünk a claudin-1, -3 és -4 expresszióban az SCLC és a carcinoidok között. SCLC-ben emellett a claudin-2 expresszió teljes hiányát figyelhettük meg, aminek ugyancsak lehet diagnosztikus értéke. Vizsgálatunk során rendkívül magas claudin-3

---

<sup>2</sup> Az irodalmi hivatkozások áttekintésének megkönnyítése érdekében a disszertáció alapját képező publikációk [1] – [23] jelöléssel kerültek feltüntetésre a mondat végén.

expressziót detektáltunk az SCLC esetekben, összehasonlítva a többi tumor típussal. Az SCLC-k és az SCC-k közti különbség oly mértékű, ami differenciáldiagnosztikai értékkel bírhat, különösen rosszul differenciált és basaloid SCC-k esetében. Mindemellett a magas claudin-3 expresszió SCLC-ben felveti ennek a fehérjének a molekuláris célpont jellegét is. Ismeretes, hogy a claudin-3 és -4 a *Clostridium perfringens* enterotoxin receptoraként is szolgál, és aktiválódása sejtízist eredményez. Ugyanakkor a claudin-3 és -4 számos normál szövetben, így a bélben, a tüdőben és a vesében is jelen van, ami akadályozza a *Clostridium perfringens* enterotoxin szisztémás daganatellenes kezelésésként való alkalmazását.

A claudin-7 expresszió csaknem valamennyi tumormintában emelkedett volt, ezzel szemben a claudin-3 és -4 csak SCLC-ben és ADC-ben volt szignifikánsan emelkedett. Ezen claudin expressziós mintázatok arra utalnak, hogy az SCLC-k egy homogénebb csoportot alkotnak, szemben az ADC-kkel és az SCC-kkel. Érdekes módon, a carcinoid tumorok – még a típusos carcinoidok alcsoportján belül is – heterogén claudin expressziós profilt mutattak.

### *Claudin fehérjék prognosztikus szerepének vizsgálata tüdőrákban [3]*

A fenti eredmények birtokában a #3 vizsgálatban a claudin expresszió prognosztikai értékének tanulmányozását tűztük ki célul. Vizsgálni kívántuk emellett, hogy az ADC-n belül van-e a szövettani alcsoportok – így a lepidikus terjedést mutató (L-ADC) és nem mutató ADC-k (ADC) – között claudin expressziós különbség.

Eredményeink szerint tüdőrákban a csökkent claudin-1 expresszió rossz prognosztikai faktornak tartható, de csak a laphámrák esetében. Hasonló eredményt láttak veserákok vizsgálatakor, amikor a csökkent claudin-1 expresszió kedvezőtlen biológiai viselkedéssel párosult világossejtes veserákban, ugyanakkor jó prognózisra utalt papilláris vesesejtes carcinomában.

Érdekes módon alacsony claudin-1 expressziót figyelhettünk meg az L-ADC-kben, amelyekben a leghosszabb volt a teljes túlélés a három NSCLC szövettani altípus (L-ADC, ADC, SCC) közül. Ennek ellenére a claudin-1

expresszió nem volt prognosztikai értékű az L-ADC alcsoporton belül. Hasonlóképpen alacsony expressziót észleltünk L-ADC-ben a claudin-3-ra és -4-re vonatkozóan, prognosztikai érték nélkül.

Eredményeink egyrészt ráirányítják a figyelmet a tüdő ADC-k heterogenitására, másrészt tüdő laphámrákban – az igazolt kedvezőtlen prognosztikai érték miatt – alacsony claudin-1 expresszió esetén felvetik szorosabb betegkövetés szükségességét.

### ***Tüdőrákok távoli áttéteinek vizsgálata***

*Távoli áttétek helyének és megjelenési idejének vizsgálata tüdő adenocarcinomában [4]*

A tüdőrákok több mint 40%-át IV stádiumban fedezik fel, tehát már megjelent távoli szervi áttét. A #4 vizsgálatban arra kerestük a választ, hogy tüdő ADC-ben a primer tumor intrapulmonális lokalizációja milyen összefüggést mutat a távoli áttétek helyével, megjelenési idejével és sorrendiségével. Ilyen jellegű tanulmányokra tüdőrákban korábban csak alig volt példa, és azokban is rendszerint szövettanilag heterogén csoportot elemeztek, alacsony esetszámmal. 1126 kaukázusi ADC beteg vizsgálata alapján elsőként igazoltuk, hogy a centrális primer tumorokban korábban jelennek meg távoli szervi áttétek, továbbá, hogy míg centrális daganatokban a csontáttét, úgy perifériás daganatokban a tüdőáttét a gyakoribb. Kimutattuk emellett, hogy a pleurális áttétek főként az alsó lebenyekből kiinduló daganatokból származnak.

Eredményeink szerint a primer tumor pontos lokalizációjának ismerete elősegítheti egyénre szabott diagnosztikus és terápiás stratégiák kidolgozását, ráadásul összhangban vannak a frissen megjelent diagnosztikus és stádium-meghatározási irányelvekkel. Kiemelendő, hogy tüdőrákban – a távoli áttétekre vonatkozóan – nincs különbség a jobb oldali és a bal oldali ADC-k között, tehát bármely oldali tüdőérintettségnél ugyanazok az onkológiai elvek érvényesülnek a beteg ellátásakor.

*Agyi áttétet adó tüdőrákok klinikopatológiai jellemzőinek vizsgálata [5]*

A klinikai gyakorlatban nem volt használatban agyi áttét megjelenésére vonatkozó prediktív marker és kevés adat állt rendelkezésre az agyi áttét okozta tünetekért részben felelős peritumorális ödémáról, ezért az #5 vizsgálatban ezek tanulmányozását tűztük ki célul.

Eredményeink szerint agyi áttétet adó tüdőrákok leggyakrabban a jobb felső lebenyben helyezkedtek el, ami összefüggésben lehet azzal, hogy a dohányfüst főként a felső tüdőmezőket károsítja. Azok a primer tumorok viszont, amelyek multiplex agyi áttétet adtak, inkább az alsó lebenyekben helyezkedtek el, ami az e tüdőterületek fokozott keringésének kóros szerepét vetheti fel. Betegeink 58%-ában a primer tumor endobronchialisán látható, tehát centrális elhelyezkedésű volt, ami annál is inkább kiemelendő, mivel a tüdőrákok kétharmada perifériás kiindulású. Ez az arányeltolódás felveti azt a kérdést, hogy a centrális tüdőrákok agresszívabb biológiai viselkedésűek-e, részben amiatt, hogy a centrális daganatban szenvedőknél nagyobb a dohányosok aránya.

Tüdőrákban keveset tudunk az agyi áttét körüli ödéma előfordulási gyakoriságáról, méretének megoszlásáról, illetve a túlélésben játszott szerepéről. Jelen vizsgálatunkban, az agyi metastasectomián átesett betegek alcsoportjában a szélesebb peritumorális ödéma hosszabb túléléssel párosult, vélhetően azért, hogy hamarabb okozott akut idegsebészeti beavatkozást szükségessé tevő neurológiai tüneteket. Az agyi áttétet adó tüdőrákos betegek túlélése széles határok között változott. A primer tumor műtete esetén a fiatalabb életkor kedvező prognosztikai faktornak bizonyult, ezzel szemben kedvezőtlen volt a csak agyi metastasectomián átesetteknél. Ennek egyik lehetséges magyarázata az a jól ismert tény, hogy fiatal betegekben a tüdőrák agresszívabb biológiai viselkedést mutat, ugyanakkor viszont a fiatal életkor előnyt jelent, ha sor kerülhet a primer tumor sebészi eltávolítására.

Vizsgálatunk talán egyik legfontosabb megállapítása, hogy a *brain only*, tehát diagnóziskor NO státuszú tüdő ADC-ből származó agyi áttétek külön klinikai entitást képviselnek, mivel jellemző rájuk a primer tüdőtumor perifériás elhelyezkedése, a késői és szoliter agyi áttét, továbbá, mert hosszabb teljes túléléssel járnak. Korábban már igazolták, hogy tüdőrákban a *bulky* mediastinalis nyirokcsomó metasztázis jelenléte fokozza az agyi

metasztázis kialakulásának rizikóját. A *brain only* agyi áttétes esetekben ugyanakkor más tumorsejt terjedési mechanizmusok szerepe vetődik fel. A vizsgált agyi áttétes betegek közül legtöbben ADC-ben szenvedtek. Mivel az elmúlt évtizedben az ADC szerte a világon a leggyakoribb szövettani típusú vált tüdőrákban – megelőzve a korábban vezető SCC-t –, a tüdőrák okozta agyi áttét ellátása egyre nagyobb kihívást jelent. Eredményeink elősegíthetik az agyi áttét szempontjából nagyrizikójú tüdőrákos betegek kiválasztását, akiknél szorosabb utámkövetés válhat szükségessé, és akár felmerülhet profilaktikus agyi besugárzás mérlegelése.

*Protein expresszió vizsgálata primer tüdőrákokban és azok agyi áttéteiben [6]*

A #6 vizsgálatban NSCLC különböző progressziós csoportjaiban (agyai áttétet adó primer tüdőrákok, ezen daganatok agyi áttétei, ill. agyi áttétet nem adó primer tüdőrákok) sebészi FFPE tumorblokkjaiból készült TMA-kon végeztünk IHC elemzéseket. Eredményeink szerint az emelkedett kollagén XVII, CD44v6 és caspase-9, valamint a csökkent  $\beta$ -catenin és CAS (cellular apoptosis susceptibility) protein expresszió szignifikáns kapcsolatot mutatott a primer tüdőrák agyi áttétképző potenciáljával. Kimutatható volt emellett a sejtprolifерációt elősegítő cyclin D1 és cyclin D3 fokozott expressziója a metasztatikus primer tumorokban, az agyi áttétekben pedig gyakori volt a p16, syndecan-1 (CD138), p53 és caspase-3 expresszió.

Az immunprofil alapján elvégzett klaszter analízis szerint az agyi áttétek 2/3-a egy közös csoportba rendeződött, amelyre kedvezőtlen prognózis volt jellemző. A vizsgált 29 biomarker közül ugyanakkor mindössze a  $\beta$ -catenin expresszió vesztese és/vagy celluláris delokalizációja volt az, ami szignifikáns univariációs prediktora volt a rövidebb túlélésnek.

A klaszteren belüli esetek közti legszorosabb korreláció (0,93) a cyclin D1, cyclin D3, p16, Ki-67 és kollagén XVII overexpresszióval volt kapcsolatos. Ezen daganatok agresszív fenotípusát a klaszteren kívüli esetekhez képest szignifikánsabb rosszabb túlélés is alátámasztotta.

*Protein expresszió vizsgálata agyi áttétet adó tüdőrákok szövettani altípusaiban [7]*

A fent leírt vizsgálat során nem került sor az NSCLC tumorok szövettani altípusainak átfogó elemzésére, ezért a #7 vizsgálatban egyrészt ezt tűztük ki célul, másrészt korreláltatni kívántuk a protein expressziós eredményeket az agyi áttét körüli ödéma mértékével.

Amint azt korábban leírtuk, a primer tumorokban, többek között, az emelkedett CD44v6 és caspase-9 expresszió, valamint a csökkent CAS expresszió korrelált az NSCLC agyi metasztatikus potenciáljával. Jelen vizsgálatunkban elsőként mutattunk rá, hogy ez az összefüggés döntően az SCC-re jellemző.

SCC-ben a primer tüdőrák csökkent caspase-9, és az emelkedett  $\beta$ -catenin és E-cadherin expressziója szélesebb peritumorális agyödémával párosult. Az agyi áttét mintákban SCC-ben az alacsony CD44v6 expresszió mutatott ilyen irányú összefüggést, míg ADC-ben egyik IHC marker sem. Érdemes kiemelni, hogy SCC-ben azok az IHC markerek, amelyek korreláltak az agyi áttétképződéssel, negatív összefüggést mutattak a peritumorális agyödéma méretével. Ilyen marker volt például a CD44v6 és a caspase-9 expresszió.

Elsőként írtuk le, hogy agyi áttétet adó tüdő ADC-ben az emelkedett p16 és caspase-8 expresszió pozitív korrelációt mutat a dohányzással, SCC-ben pedig negatív az összefüggés a p27 expresszió és a dohányzás között.

Az általunk vizsgált szöveti biomarkerek expressziójának nemek közti különbségéről alig található adat. Munkánk során ADC-ben a csökkent cyclin D1 korrelált a női nemmel, de csak a nem-metasztatizáló betegcsoportban.

Eredményeink egyrészt rávilágítanak az NSCLC alcsoportonkénti vizsgálatának szükségességére, másrészt az agyi áttét rizikójának meghatározása elősegítheti az egyénre szabott kivizsgálási és kezelési stratégiák kidolgozását. Példaként említhető a tüdő ADC-ben manapság már rutin kezelési módnak számító ALK-gátló terápia, amelyben intenzíven vizsgálják, hogy az ALK-gátló tirozinkináz inhibitorok közül melyik legyen az elsővonalban alkalmazott szer. Ismert ugyanis, hogy az elsőgenerációs ALK-

gátló crizotinib alacsonyabb vér-agy gát penetrációt mutat, mint a második generációs alectinib. Amennyiben az agyi áttetre nézve nagyrizikójú betegek kiválaszthatóvá válnak, úgy esetükben megfontolandó már elsővonalban alectinibet alkalmazni, szemben a crizotinib utáni szekvenciális alectinib terápiával. Ily módon egyes prognosztikai faktorok idővel prediktív faktorrá válhatnak.

#### *mTOR expresszió vizsgálata agyi áttétet adó tüdőrákban [8]*

A tüdőrák molekuláris célzott terápiája kapcsán egyre több figyelem fordul más szervek daganatainak hasonló módon történő kezelésére is. Számos szolid daganat terápiájában az mTOR gátlók alkalmazása mára a hétköznapi rutin részévé vált, legfőképpen veserákban. Tekintettel arra, hogy mTOR expressziót korábban már leírtak tüdőrákban, a #8 tanulmányunkban érdemesnek tartottuk feltérképezni az mTORC1 és C2 aktivitást egy új IHC panel alkalmazásával primer tüdőrákokban és agyi áttétekben. Az IHC panel p-mTOR, p-S6 és Rictor ellenes antitestekből állt. A p-mTOR és a p-S6 expresszió korrelált az mTORC1 aktivitással, míg a p-mTOR és a Rictor expresszió korrelált az mTORC2 aktivitással. A klinikopatológiai paraméterektől függetlenül, a primer tüdő ADC-k ~30%-a, továbbá az agyi áttét ADC-k ~70%-a fokozott mTORC1 aktivitást mutatott. Ezek az eredmények összhangban állnak azokkal a korábbi publikációkkal, amelyek az mTOR útvonat hiperaktivitását igazolták tüdőrákban. A Rictor az áttétképződésben kulcsszerepet játszik. Vizsgálatunk során fokozott Rictor expressziót detektáltunk a 15 *primer tumor–agyi áttét* mintapár 2/3-ában. Ezenkívül a fokozott Rictor expresszió a primer ADC-k előrehaladottabb stádiumával társult. Ezen eredményeink arra utalnak, hogy tüdő ADC-ben a megnövekedett Rictor expresszió prognosztikai jelentőségű lehet.

Vizsgálatunkban magas mTORC1 és C2 aktivitást találtunk a 15 ADC daganatpár 33%-ában. A magas mTORC2 aktivitás a primer ADC-k 16%-ában és az agyi áttétek 51%-ában felveti a kettős mTORC1/2 inhibitorok alkalmazásának létjogosultságát szelektált esetekben.

*Áttétképződés genomikai vizsgálata tüdő adenocarcinomában [9]*

Tüdőrákban a metasztatizálás egyes lépéseit, valamint a tumor heterogenitásnak a daganatos progresszióban betöltött szerepét intenzíven vizsgálják. Munkacsoportunk egyik kutatócsoportja nemzetközi kollaboráció keretében 2019-ben arra kereste a választ, hogy több tumor-régió RNS vizsgálatával és teljes exom szekvenálással hogyan vizsgálható az intratumor heterogenitás. A Nature Medicine-ben publikált eredményeink arra utalnak, hogy a kromoszóma-instabilitás egy igen fontos kiváltója az intratumor heterogenitásnak. Mindemellett sikerült azonosítani olyan – prognosztikai jelentőségű – géneket, amelyek egy adott daganatban homogénen expresszáldódtak, és amelyek a daganatevolúció korai szakában, klonális kópiaszám nyereség által aktiválódva daganatsejt proliferációt indukáltak. „Klonális transzkriptom biomarker” elemzéssel tehát a klinikai gyakorlatban az eddigieknél még eredményesebben használható prognosztikai faktorokat fogunk tudni azonosítani, amelyek elősegítik a személyre szabott terápiát.

Tüdőrákban a távoli szervi metasztázis diagnosztizálása szisztémás onkoterápia bevezetését teszi szükségessé, mindemellett igen gyakran már a távoli áttét megjelenése előtt kapnak a betegek platinabázisú kemoterápiát vagy adjuváns céllal, vagy pedig inoperabilitás miatt. A #9 vizsgálat során mérni és demonstrálni tudtuk a ciszplatin kezelés EGFR exon 19 deléció pozitív tüdő ADC-re gyakorolt mutagén hatását, és ezen információ felhasználásával, továbbá a primer tumor és a különböző szervi metasztázisok teljes genom szekvenálásával meg tudtuk alkotni a daganatevolúció modelljét.

Extrém mértékű EGFR amplifikáció kizárólag a kiújult primer tumorban volt igazolható, ami támogatja azt a feltételezést, hogy ez valóban a betegség késői fázisában jelentkezett, és ezt erősíti az EGFR gén előtti amplifikációs töréspontok szubklonalitása is. A gefitinib terápiáról afatinibre való váltás a nyirokcsomó- és csontmetasztázisok kialakulását követően történt, így felmerül annak lehetősége, hogy az EGFR amplifikáció egy válaszreakció volt annak érdekében, hogy a tumor – ami akkor már amúgy is hordozta a T790M rezisztencia mutációt – fokozza az afatinibbel szembeni rezisztenciát. Az EGFR gén amplifikációja kromoszóma-transzlokációkon



keresztül történt, és a kiújult primer tumorban és a májáttétben egyéb, késői stádiumra utaló génszerkezeti variációkat is azonosítottunk.

A nyirokcsomóban számos májspecifikus, klonális transzlokáció – mint szubklonális esemény – volt azonosítható, ami azt a következtetést erősíti, hogy a májáttét a betegség végső stádiumában, az afatinib kezelésre való váltást követően alakult ki.

Ebben a vizsgálatunkban bemutattuk a genomika alkalmazását a metasztatikus daganatok progressziójának feltérképezésére, főként a ciszplatin terápia mutagén hatásából származó információk felhasználásával.

### ***Tüdőrákok prediktív faktorainak vizsgálata – EGFR-TKI kezelés***

*Jelentős prediktív értékű EGFR mutáció agyi áttétet adó tüdőrákban [10]*

2004 májusában a tüdőrák terápiájában robbanásszerű paradigmaváltás következett be, miután bejelentésre került, hogy a daganatszövetből kimutatott EGFR mutáció előrevetíti az EGFR-TKI terápias hatékonyságát. Néhány hónappal később megtörtént hazánkban az első EGFR mutáció analízis, aminek pozitív eredménye jól korrelált a látványos javulással; a beteg tartós tünet-, panasz- és tumormentességgel, valamint az igen hosszú teljes túléléssel. Ezt az esetet a #10 közleményünkben publikáltuk.

Az esetismertetés kapcsán érdemes kihangsúlyozni, hogy a daganat nemcsak EGFR szenzitizáló mutációt (EGFR exon 19 deléciót), hanem EGFR génamplifikációt is hordozott, így vélhetően ez a szimultán, kettős genetikai károsodás is felelős lehetett a komplett és tartós remisszióért. NSCLC-ben az EGFR génamplifikáció gyakoriságát 9%-ra teszik. Az EGFR génamplifikáció korrelál az EGFR protein expresszióval, és ami a prognosztikai faktor jellegét illeti, meglete esetén rendszerint egy rövidebb túlélésre vonatkozó trend figyelhető meg.

Betegünknel a tumorszövetből EGFR protein meghatározás is történt, ami jól demonstrálta a tüdőrákokra jellemző tumor heterogenitást, mivel egyetlen látótéren belül is megfigyelhattunk EGFR IHC pozitív és negatív területeket.

*EGFR mutáció, amplifikáció és protein expresszió vizsgálata tüdő adenocarcinómában [11]*

Tekintettel arra, hogy az EGFR mutáció, amplifikáció és protein expresszió egyidejű fennállására vonatkozóan 2008-ban még csak minimális adat állt rendelkezésre, a #11 tanulmányban ennek elemzését tűztük ki célul hazai betegek operált ADC szövetmintáinak felhasználásával. Tanulmányunk bizonyítja, hogy a különböző EGFR diagnosztikai módszerrel (szekvenálás/FISH/IHC) pozitív betegpopulációk csak részben fedik át egymást. Fontos kihangsúlyozni, hogy EGFR protein expressziót nem mutató daganatok is hordozhatnak EGFR szenzitizáló mutációt, és így kiváló terápiás válasz érhető el EGFR-TKI kezeléssel. Ugyancsak figyelmet érdemlő, hogy az EGFR mutáns daganatban szenvedők 100%-ában (14 betegből 14-ben) terápiás választ figyeltünk meg erlotinibre, ami arány messze magasabb volt, mint az erlotinib BR21 törzskönyvezési vizsgálatában.

Abban az időben még hipotetikusnak számított az a gondolat, hogy az EGFR aktiváló mutációja még akkor is fokozza a receptor aktivitást, ha hiányzik az EGFR protein overexpresszió. Ennek bizonyítása érdekében 10 olyan EGFR mutáns beteg klinikai adatait elemeztük, akik gefitinib vagy erlotinib kezelésben részesültek. Közülük 5 betegnél komplett, 5-nél pedig parciális remisszió volt megfigyelhető, függetlenül az IHC pozitivitástól. Korábbi vizsgálatokban már közöltek eredményeket az EGFR mutáció és az EGFR IHC közti korreláció hiányáról, továbbá arról, hogy gefitinib kezelésben részesülő betegeknél megfigyeltek EGFR mutációt egyidejű EGFR IHC negativitás mellett, azonban jelen közleményünk volt az első, amely ezt a jelenséget mind gefitinib, mind pedig erlotinib alkalmazása esetén leírta.

Ezen vizsgálatunk eredményeinek publikálásakor még nem volt eldöntött, hogy az EGFR kimutatás mely módszere a legalkalmasabb a betegszelekcióra EGFR-TKI kezelésnél, azonban már ekkor hangsúlyoztuk, hogy önmagában az IHC nem megfelelő, hanem molekuláris diagnosztikai módszerek, elsősorban DNS szekvencia analízis kell, hogy része legyen az EGFR státusz meghatározásnak. Felhívtuk emellett a figyelmet arra is, hogy

amennyiben a daganat hordozza az EGFR mutációt, akkor a terápiás hatékonyság független a beteg dohányzási státuszától, tehát önmagában a pozitív dohányzási anamnézis még nem ok arra, hogy ne történjen meg az EGFR mutáció analízis. Munkánk abból a szempontból is úttörő jellegű volt, hogy elsőként közöltünk Közép-Európából EGFR mutáció gyakoriságra és terápiás válaszarányra vonatkozó átfogó eredményeket.

*Klasszikus és ritka EGFR mutációk előfordulási gyakoriságának vizsgálata tüdő adenocarcinomában [12]*

2015-re már evidenciává vált, hogy a klasszikus EGFR mutációk (exon 19 deléción és exon 21 pontmutáció) pozitív prediktív faktorai az EGFR-TKI kezeléseknek. Számos publikáció látott napvilágot, több tízezer beteg kórtörténetét elemezték, de kevés volt a ritka EGFR mutációk epidemiológiájára és prediktív értékére vonatkozó adat, ezért a #12 vizsgálatban ez volt a fő célkitűzésünk. A ritka EGFR mutációk gyakoriságát nemcsak etnikai hovatartozás befolyásolja, hanem környezeti tényezők és dohányzás is, ezért fontosnak tartottuk a klasszikus és ritka EGFR mutációkra vonatkozó hazai eredményeket összevetni a nemzetközi adatokkal.

A klasszikus EGFR mutációk aránya 5% volt, ami igen hasonlított egy abban az időben megjelent német publikáció 6%-os eredményéhez. A ritka mutációk gyakoriságát 6%-nak találtuk, ami magasabb volt, mint amit egy hasonló kaukázusi vizsgálatban leírtak (1,9-2,7%), vagy mint amit kevert amerikai populációban észleltek (4%), ugyanakkor közel volt a kelet-ázsiai eredményekhez (7-8%). Ennek hátterében állhat az, hogy a mintáink 76%-ában a 20-as exon is szekvenálásra került, továbbá, hogy a KRAS mutáns daganatok 40%-ában (n=584) megtörtént az EGFR analízis is. Hét betegnél ugyanis a KRAS mutáció mellett egyidejű ritka EGFR mutáció is igazolódott. A ritka mutációk és a nem között nem találtunk szignifikáns összefüggést, hasonlóan francia kutatók eredményeihez. Hasonlóképpen nem volt korreláció az életkorral, ami megegyezett amerikai és ázsiai vizsgálatok eredményeivel. Kiemelendő azonban, hogy a mi vizsgálatunk volt az első, amely ezt az összefüggést kaukázusi betegekben tanulmányozta.

A klasszikus EGFR mutáció pozitív daganatban szenvedők idősebbek voltak a ritka mutációsokhoz képest, valamint a KRAS mutánsokhoz képest is.

Kohorszunkban – a klasszikus EGFR mutációkkal ellentétben – a ritka mutációk dohányzás-asszociáltak voltak.

Ritka EGFR mutációkra vonatkozóan elsőként közöltünk adatokat kaukázusi betegek elsőgenerációs EGFR-TKI kezelésének terápiás hatékonyságáról is. Klasszikus mutáció esetén a terápiás válaszarány 71%, míg ritka mutációnál 37% volt. Ezek az arányok összhangban voltak kelet-ázsiai publikációkkal. A ritka EGFR mutációjú betegek PFS-e (progressziómentes túlélés) 6,2 hónapnak bizonyult, ami összevethető egy ázsiai tanulmány 5 hónapos eredményével. A medián OS-t (teljes túlélés) illetően, a klasszikus EGFR mutáció szignifikánsan kedvezőbb teljes túléléssel járt, mint a ritka mutáció (20,5 hónap vs. 7,4 hónap). A klasszikus mutációknál megfigyelt OS összhangban áll más munkacsoportok eredményeivel, azonban a ritka mutációknál ez elmarad más vizsgálatok eredményeitől, vélhetően a ritka EGFR mutációk altípusára vonatkozó különbözőségek miatt.

Eredményeink szerint a csak klasszikus EGFR mutációkat célzó vizsgálatok alkalmazásával elveszíthetünk EGFR ritka mutációs olyan betegeket, akik profitálhatnak az EGFR-TKI kezelésből.

### *EGFR protein expressziót befolyásoló protokoll modifikációk tüdő adenocarcinómában [13]*

Az EGFR-t célzó terápiák két fő támadáspontja a transzmembrán tirozinkináz, valamint az extracelluláris antigén. Az utóbbi esetében az EGFR protein expresszió IHC-vel történő kimutatása szolgálhat prediktív markerként. Számos technikai kérdés merült fel azonban az EGFR IHC-vel kapcsolatban, ezért a #13 vizsgálatunkban különféle metodikai módosításokat alkalmaztunk, beleértve a primer antitesttel történő inkubálás idejének megnyújtását, valamint a javasolt proteáz emésztés helyett mikrohullámú sütőben történő antigén feltárást. Eredményeink egyik fő üzenete az, hogy hiába FDA-elfogadott az EGFR pharmDx<sup>TM</sup> kit, ami ráadásul az egyetlen ilyen EGFR IHC teszt, még akkor is előfordulhat, hogy negatívnak minősítünk olyan tumormintát, amely az általunk alkalmazott

módszerrel egyértelműen pozitívnak lenne tartható, és ily módon a beteg – egy nem megfelelő szelekciós módszer miatt – eleshet egy terápiás hatékonysággal kecsegtető EGFR-ellenes antitest kezeléstől.

Eredményeink másrészt ráirányítják a figyelmet a metodikai részletek jelentőségére, továbbá arra, hogy ezek leírása számos közlemény esetében nem történt meg, holott ez nagyban elősegíthette volna a klinikai gyógyszervizsgálatok eredményeinek pontosabb összehasonlítását.

#### *EGFR expresszió vizsgálata tüdő adenocarcinomák szövettani altípusaiban [14]*

Az EGFR protein expresszió kiértékelésének minőségét jelentősen megnövelte, amikor bevezették az immunpozitív sejtek százalékos arányának és az immunfestődés intenzitásának szorzatából képezett H-score-t (Hirsch score, 0-300). Ugyanakkor az EGFR protein expresszió önmagában még nem utal a fehérje aktivitására.

A #14 vizsgálatunkban rámutattunk arra, hogy Y1173 antitest alkalmazásával az aktivált pEGFR detektálható mind a lepidikus terjedést mutató, mind pedig a nem mutató ADC-kben. Eredményünk a RAS-MAPK jelátviteli út EGFR általi szabályozására utal, és összhangban áll korábbi közlemények eredményeivel. Új adatként közöltük, hogy az EGFR aktivitása függ az ADC-ben szenvedők dohányzási státuszától, és ez a megfigyelés megerősíti azt az állítást, hogy a MAPK aktivitása alacsonyabb a dohányos ADC-s betegek esetében.

Munkánk során elsőként mutattuk be, hogy az EGFR és a KRAS mutáns tüdő ADC-k hasonló szinten expresszálják az EGFR proteint, de különböző a pEGFR pozitív tumorok előfordulási gyakorisága. Nem-lepidikus ADC-ben a KRAS mutáns tumorok pEGFR negatívak, ellentétben az EGFR mutáns vagy EGFR wt (vad típusú) daganatokkal. Lepidikus ADC-ben változik a kép, mivel mind a KRAS mutáns, mind pedig az EGFR mutáns daganatok fokozott gyakorisággal expresszálják a pEGFR-t. Érdekes kihangsúlyozni, hogy az EGFR mutáns tumorokban a pEGFR IHC pozitív tumorok aránya 30-40%, ami arra utal, hogy egyéb molekuláris útvonalak is interferálhatnak az EGFR jelzéssel. A lepidikus terjedésű ADC az ADC-n belül egy külön entitás, amit a

jobb prognózis, a gyakoribb EGFR mutáció, és következésképpen az EGFR-TKI-ra való nagyobb szenzitivitás jellemez. Munkánk során kimutattuk, hogy lepidikus ADC-ben az EGFR autofoszforilációs aktivitása nemcsak az EGFR, hanem a KRAS mutációs státuszától is függ.

### *KRAS mutáció altípusok vizsgálata tüdő adenocarcinomában [15]*

A tüdőrák molekuláris analízise során az EGFR mellett a KRAS státusz meghatározással kapcsolatban gyűlt össze a legtöbb tapasztalat a 2010-es évek közepére. Különösen igaz ez hazánkra, ahol rutinszerűen tesztelték a KRAS pozitivitást, mint az EGFR-TKI kezelés negatív prediktív faktort. Bár világviszonylatban is több tanulmány foglalkozott a KRAS mutáció prognosztikai és – kemoterápiára vonatkozó – prediktív értékével, a legtöbb esetben etnikum, szövettan, tumor stádium és onkoterápia szempontjából heterogén populációkat vizsgáltak. A #15 tanulmányunkban ezért kizárólag kaukázusi, III-IV stádiumú ADC-ben szenvedő olyan betegeket vizsgáltunk, akik platinabázisú kemoterápiában részesültek.

A detektált 32,1%-os KRAS mutációs arány összhangban állt a nagy NSCLC tanulmányok ADC-re vonatkoztatott eredményeivel. Emellett hasonlóak voltak a kodon 12 és 13 mutációs arányok is (92,8% és 7,2%). Kiemelendő, hogy a főbb altípusok gyakorisága csaknem megegyezett a COSMIC (*Catalogue of Somatic Mutations in Cancer*) adatbázisban leírtakkal [G12C (42% vs. 38,6%), G12V (20% vs. 18,4%), G12D (15% vs. 17,1%) és G12A (7% vs. 5,1%)]. Nem találtunk különbséget a KRAS mutáns és KRAS vad típusú (wt) daganatban szenvedő betegek között, sem a platinabázisú kemoterápiára adott választ, sem pedig a teljes túlélést illetően. Ez a megfigyelés több vizsgálat eredményével is összhangban áll. Ezzel szemben, egy – közlésünk előtt nem sokkal megjelent, és négy randomizált vizsgálat eredményeit ötvöző – elemzés azt mutatta, hogy a KRAS kodon 13 mutáció vélhetően negatív prediktív faktora az adjuváns kemoterápiának korai stádiumban reszekált ADC-ben. Jelen vizsgálatunkba előrehaladott stádiumú betegségben szenvedőket vontunk be, így ilyen irányú, direkt összehasonlítás nem volt lehetséges.

Tüdőrákban korábban sem a PFS-t, sem pedig az OS-t illetően nem tudtak szignifikáns összefüggést igazolni a KRAS kodon 12 altípusaival. Ezen vizsgálatok vagy nem is elemezték a mutáció altípusok prediktív értékét, vagy nem találtak köztük összefüggést. Saját munkánkban a G12V mutáció pozitív ADC-knél kedvező tendencia mutatkozott a kemoterápiára adott választ illetően, továbbá – ha nem is szignifikánsan, de – hosszabb volt a PFS, mint a többi mutáció altípusú daganatoknál.

NSCLC-ben a KRAS 12-es kodont a cigarettafüst-indukálta mutagenézis preferált helyének tartják, ily módon a 12-es kodon mutációi gyakoribbak a dohányosok tüdőrákjában. Kohorszunkban a 12-es kodon mutáció szignifikánsan korrelált a dohányzással, ugyanakkor azt is láttuk, hogy a nemdohányosokban gyakrabban fordul elő G12V transzverzió, mint más típusú KRAS kodon 12 mutáció. Ez a megfigyelésünk nem egyezik korábbi tanulmányok eredményével, ahol a G12D transzverzió volt a leggyakoribb a nemdohányosokban. Habár ennek az eltérésnek nem világos a magyarázata, háttérben etnikai különbség is állhat, mivel mi kizárólag kaukázusi betegeket vizsgáltunk, míg a többi tanulmány vegyes amerikai populációt, vagy kelet-ázsiai populációt.

Eredményeink validálása esetén a pontos KRAS mutációs altípus szerepet kaphat a citotoxikus kemoterápia predikciójában a személyre szabott onkoterápia jegyében.

#### *A KRAS mutáció incidenciája és a távoli áttét helyére vonatkozó prognosztikai értéke tüdő adenocarcinómában [16]*

A #16 vizsgálatunkban a KRAS mutációk incidenciája és prognosztikai értéke mellett azok áttéti hely-specifitását is vizsgáltuk 500 IV stádiumú tüdő ADC-ben. A KRAS mutáció aránya 28,6% volt, ami összhangban állt más kutatók eredményeivel. Az áttéti helyeket illetően agyi-, csont- és mellékvese metasztázisok esetében hasonló KRAS mutáció gyakoriságot tapasztaltunk. A csontáttétnél tapasztalt 28%-os KRAS mutáció gyakoriság hasonló, mint amit már mások is közöltek, azonban mi még azt is leírtuk, hogy pleurális- és máj érintettség esetén csökkent volt, míg intrapulmonális áttétnél gyakoribb volt a primer tumor KRAS mutáció

pozitivitása. Colorectalis carcinomában megfigyeltékhez hasonlóan, mi is azt tapasztaltuk, hogy a KRAS mutáció fokozott tüdő- és csökkent májjátét képző kapacitással párosult.

Más vizsgálókhoz hasonlóan, azt találtuk, hogy a medián OS szignifikánsan csökkent a többszervi áttétben szenvedőknél, ami felhívja a figyelmet az M stádium heterogenitására. Kiemelendő, hogy szignifikáns és klinikailag releváns OS csökkenést igazoltunk a csontáttétes ADC betegekben, ami nem magyarázható pusztán a KRAS mutáns és KRAS wt betegek közti klinikopatológiai különbségekkel. További figyelemre méltó megfigyelés, hogy a csontáttétes KRAS wt betegekben a KRAS mutáns esetekhez képest sokkal nagyobb gyakorisággal fordult elő többszervi metasztázis (84% vs. 46%).

Eredményünk elsőként igazolta tüdő ADC-k KRAS státuszának a metasztázisok helyével való összefüggését, és kimutatta a KRAS mutáció kedvezőtlen prognosztikai értékét csontáttétet adó tüdő ADC-ben.

#### *KRAS-mediált tüdő carcinogenesis gátlása [17]*

A mutáns KRAS-ról korábban azt tartották, hogy egy olyan fixált, konstitutív aktív állapotban van, amely nem igényel upstream szignált, és az ilyen tumorok refrakterek az EGFR-TKI kezelésre. A közelmúltban a KRAS G12C mutációjának irreverzibilis inhibitoraival végzett kutatások ugyanakkor azt igazolták, hogy a mutáns KRAS hiperaktiválódhat az upstream effektorok által, ezzel megnyitva a receptor tirozinkinázok célzását KRAS-vezérelt tumorokban. Nemzetközi kollaborációban végzett #17 vizsgálatunkban hasonló eredményre jutottunk, és kimutattuk, hogy az ERBB szignalizáció aktív mind az egér-, mind pedig az emberi KRAS mutáns tüdő ADC-kben. KRAS mutáció pozitív humán tüdő ADC szövetmintákon EGFR, pEGFR, ErbB2, pErbB2 IHC vizsgálatot végeztünk, és megállapítottuk, hogy mind az EGFR, mind pedig az ErbB2 és ezen receptorok aktivált formája expresszáldódik. Igazoltuk emellett, hogy tüdő ADC-ben az EGFR onkogén driver-től függetlenül aktivált.

Korábban az erlotinibbel és/vagy gefitinibbel végzett legtöbb klinikai vizsgálatban nem igazoltak terápiás hasznót a KRAS mutáns ADC-ben



szenvedőknél. Jelen vizsgálatunkban több preklinikai módszer együttes alkalmazásával sikerült bebizonyítani, hogy a már a klinikai gyakorlatban is használatos pan-ErbB inhibitor afatinib önmagában, vagy egyéb szerekkel (pl. MEK-inhibitor, KRAS G12C inhibitor) kombinálva, hatékonyan gátolja a KRAS-vezérelt tüdő carcinogenezist, ezért javasolható a pan-ErbB gátlók klinikai vizsgálatban történő tesztelése KRAS mutáns tüdő ADC-kben is.

### ***Tüdőrákok prediktív faktorainak vizsgálata – Immunterápia***

*PD-1/PD-L1 expresszió a tüdő adenocarcinomák szöveti jellemzőinek függvényében [18]*

Tekintettel az immunterápia költséges voltára, különösen nagy hangsúlyt kapnak a betegszelekciót célzó biomarkerek. A #18 vizsgálatban elsőként írtuk le tüdő ADC-ben, hogy a tumor nekrosis szoros pozitív korrelációt mutat a tumorsejtek és az immunsejtek PD-L1, valamint az immunsejtek PD-1 expressziójával. A tumor nekrosis és a tumorsejtek PD-L1 expressziós szintje között nem figyeltünk meg direkt, fénymikroszkópos anatómiai kapcsolatot, ugyanakkor a magasabb PD-L1 expresszió egy agresszívebb tumor fenotípusra és így egy magasabb sejtproliferációs szint általi nagyobb nekrosis-készségre utalhat.

Vizsgálatunk másik fő megfigyelése a szoros negatív összefüggés a daganatok lepidikus terjedési módja és a tumorsejtek PD-L1 expressziója között, ami harmonizál korábbi közlemények eredményeivel. Mivel azonban ezek a publikációk nem elemezték az immunsejtek PD-1 és PD-L1 expresszióját az ADC-k lepidikus terjedésével összefüggésben, eredményünk új információkkal szolgál, és elsőként írjuk le az ezek közti negatív korrelációt.

Fenti megfigyeléseink klinikai relevanciáját segíthet meghatározni egy – immunterápiában részesülő betegeknél végzett – klinikopatológiai analízis.

*PD-1/PD-L1 expresszió vizsgálata tüdőrákok agyi áttéteiben [19]*

A rutin klinikai gyakorlatban tüdőrákban mindezidáig a daganatsejtek PD-L1 expressziója az egyetlen betegszelekciós faktor, és különösen ADC-ben mutat prediktív értéket. Számos vizsgálat foglalkozott már a primer tumor PD-L1 expressziójával, azonban keveset tudunk ezen biomarkerről ADC okozta agyi áttétekben. A #19 vizsgálatban agyi metastasectomiából származó 208 szövetmintán tanulmányoztuk a PD-L1 expressziót mind a tumorsejtekben (TC), mind pedig az immunsejtekben (IC). Vizsgáltuk emellett az immunsejtek PD-1 expresszióját, továbbá a peritumorális mononukleáris gyűrű (MR) jelenlétét és az intratumorális immunsejt denzitást.

Elsőként mutattuk ki, hogy a peritumorális MR és a masszív stromális immunsejt infiltráció kedvezően befolyásolja az agyi áttét műtete utáni túlélést. Az immunsejtek jelenlétének igazolása alátámaszthatja az immunterápia alkalmazásának létjogosultságát agyi metasztázisban is. Leírtuk ugyanakkor, hogy az agyi áttétek egy jelentős hányadában (38%) nem található, vagy csak minimális az immunsejt infiltráció, így vélhetően kedvező immunválasz sem következhet be ezen esetekben. Munkánk egyik fő erőssége, hogy igen homogén betegpopulációt vizsgált, szemben a korábbi közlemények daganattípusra és szövettanra nézve is heterogén kohorszaival. Fontos megállapítás, hogy az agyi áttétek műtete előtt alkalmazott szteroid nem gyakorolt szignifikáns hatást sem a stromális immunsejt infiltrációra, sem a peritumorális MR-re.

*PD-1/PD-L1 expresszió vizsgálata tüdő adenocarcinomában és annak agyi áttéteiben [20]*

A #20 vizsgálatunkban elsőként közzétettük PD-1 és PD-L1 expresszióra, valamint tumor asszociált immunsejtekre (IC) vonatkozó átfogó eredményeket primer tüdőrákok és azok agyi metasztázisainak összehasonlító vizsgálata alapján. Emellett elsőként elemeztük a kemo-, radio- és szteroid terápia hatását ezen szöveti biomarkerekre. Szignifikáns korrelációt találtunk a primer tüdőrákok és azok agyi áttétei között a PD-L1 pozitív tumorsejtek (TC) számát illetően.

Az agyi metastasectomia előtt alkalmazott kemo- vagy szteroid terápiáknak nem volt hatása a PD-L1 TC expresszióra. Nem volt, vagy csak igen korlátozott mértékű volt a korreláció a PD-1/PD-L1 pozitív IC-k számát illetően a primer- és áttéti minták között. Hasonlóképpen, nem volt összefüggés a tumor-asszociált IC-k denzitás-változását illetően a primer- és áttéti tumorok között a kemo-, radio- vagy szteroid terápiák jelenlétében, vagy hiányában. Mindez arra utal, hogy az agyi áttétek a primer tumortól függetlenül alakítják ki saját immunkörnyezetüket.

A fentiek alapján elmondható, hogy ADC-ben szoros korrelációt figyeltünk meg a PD-L1 TC expresszióban a primer tüdőtumorfok és agyi áttétek között, amit érdemben nem befolyásolt a kemo-, radio- és szteroid terápia. Amennyiben továbbra is a PD-L1 TC pozitivitás lesz a legfőbb betegszelekciós kritérium, úgy megfigyelésünk racionális alapot nyújthat ahhoz, hogy agyi áttétes ADC-s betegeknek a primer tumor PD-L1 IHC pozitivitása prediktív marker lehessen, amennyiben nem áll rendelkezésre áttéti szövetszinta.

### ***Tüdőrákok kemoterápiájának hatása egyes szövetszinta biomarkerek expressziójára***

#### ***Protein expressziók vizsgálata tüdőrákban [21]***

Számos tanulmány elemzte a kemoterápiák klinikai hatásait tüdőrákban, azonban a citotoxikus kezelés következtében a tumorszövetben kialakult molekuláris változások sokkal kevésbé ismertek. A #21 vizsgálatban a ciszplatín-alapú kemoterápiák szövetszinta biomarkerekre gyakorolt hatását vizsgáltuk pre-kemoterápiás bronchoszkopos és poszt-kemoterápiás sebészeti biopsziás szövetszinták összehasonlítása révén.

Munkánk során a kemoterápiát követően emelkedett Ki-67 expressziót észleltünk az esetek egyharmadában, ami ellentétes mások megfigyeléseivel. SCC-ben kifejezett ERCC1 expresszió csökkenést észleltünk kemoterápia után, ADC-ben viszont nem volt érdemi változás detektálható. Eredményeink alapján feltételezhető, hogy bár a kemoterápia bizonyos esetekben növeli a daganat sebészeti eltávolíthatóságát, a

teljes túlélést nem feltétlenül hosszabbítja meg, mivel maga a kezelés tumorsejt szelekciós hatásokkal is járhat. A platinabázisú kemoterápia agresszívabb fenotípusú tumorsejtek szelekcióját indukálhatja, és befolyásolhatja egyes prognosztikai és/vagy prediktív értékű szöveti biomarkerek expresszióját.

*Neoadjuváns kemoterápia hatása az ERCC1 expresszióra nem-kissejtes tüdőrákban [22]*

Tekintettel arra, hogy a 2010-es években intenzíven kutatták az ERCC1 expresszióinak a ciszplatin kezelésre vonatkozó prediktív értékét, a #22 tanulmányunkban 46 SCC és ADC mintapáron végeztünk vizsgálatot. Kemoterápiát követően szignifikáns ERCC1 expresszió csökkenést figyeltünk meg, és nem fordult elő, hogy egy ERCC1 negatív tumor pozitívvá vált volna.

Ismervén a tüdőrák heterogenitását, a kezelés előtti kicsiny szövetminták az IHC kiértékeléskor gyakran korlátozott értékűek. Ugyanakkor munkánk során éppen a kemoterápia utáni, nagyméretű, sebészi biopsziás mintákban észleltünk ERCC1 expresszió csökkenést, ahol lényegesen kisebb a fals negativitás valószínűsége. A csökkenés mértéke SCC-ben kifejezettebb volt, mint ADC-ben. Habár az alacsony ERCC1 expresszió a daganat platina-szenzitivitására utalhat, feltételezésünk szerint a kemoterápia utáni ERCC1 csökkenés egy tumorsejt-szelekció eredménye, ami agresszívabb biológiai viselkedésű daganat megmaradásával jár.

Az a megfigyelésünk, hogy a ciszplatin terápiára ERCC1 pozitív daganatban szenvedő betegek is reagáltak, azzal magyarázható, hogy az ERCC1 csak az egyik tagja egy jóval összetettebb excíziós repair rendszernek.

Munkánk során platinabázisú kemoterápiát követően az ERCC1 protein expresszió csökkenését észleltük tüdőrákban, aminek jelentősége lehet a citotoxikus terápiák sorrendiségének meghatározásakor.

*Platinabázisú kemoterápia hatása a tüdőrákok PD-1/PD-L1 expressziójára [23]*

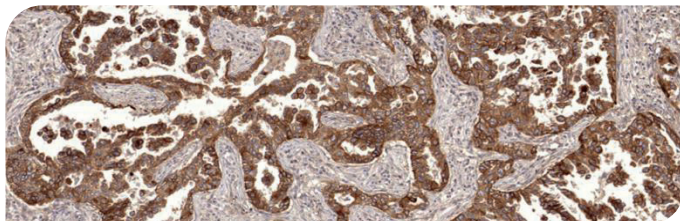
A #23 tanulmányunkban átfogó elemzésben mutattuk be a platinabázisú neoadjuváns kemoterápia hatását a tumorsejtek (TC) és az immunsejtek (IC) PD-L1 expressziójára, az IC PD-1 expressziójára, valamint a stromális IC denzitására tüdőrákban. A 41 esetből 10-ben a PD-L1 TC expresszió csökkenését észleltük, és csak 3 tumorminta párnál figyeltünk meg növekedést. A csökkenés mértéke csak azon betegeknél volt szignifikáns, akik ciszplatín-gemcitabin kezelésben részesültek. Nem volt szignifikáns különbség az ADC és az SCC esetek között. Az immunsejtekben nem figyeltünk meg érdemi változást. Mindez összecseng más munkacsoportok eredményével, akik azonban nem vizsgálták az IC-k denzitását és PD-1 expresszióját.

Az immunterápia új reményt hozott a tüdőrákos betegek számára, azonban a betegszelekció pontos kritériumai még nem kidolgozottak. A PD-L1 TC expresszió tűnik a legígéretesebb prediktív markernek pl. pembrolizumab kezelésnél, különösen az IHC pozitív tumorsejtek 50% feletti aránya esetén, de intenzíven vizsgálják a PD-L1 TC és IC kombinációjának prediktív értékét is. Az immunterápiát gyakran alkalmazzák másod-, vagy harmadvonalbeli kezelésként, platinabázisú kemoterápiát követően.

Eredményeink szerint platinabázisú kemoterápia után a PD-L1 TC expresszió csökken a tüdőrákos betegek egynegyedében, ami a jelenlegi betegszelekciós kritériumok miatt egy ígéretes terápia mellőzésének a veszélyével járhat. Eredményeink ezért az immunterápia elsővonalbeli alkalmazását támogatják. Az immunsejtekben ezzel szemben nem figyeltünk meg érdemi változást a neoadjuváns kemoterápia után sem a denzitást, sem pedig a PD-1/PD-L1 expressziót illetően, azonban érdemes megemlíteni, hogy egyes tumorminta párokban ezeknek a paramétereknek a változása párhuzamos volt.

Ezek a megfigyelések részben összhangban állnak 2017-ben publikált azon eredményeinkkel [#19], amikor összehasonlítottuk tüdő ADC-k agyi áttéteit előzetes kemoterápiával és anélkül, és nem találtunk korrelációt a kemoterápia alkalmazása és az IC-k PD-1/PD-L1 expressziója, illetve a

stromális IC-k mennyisége között. Ezzel szemben az egyik 2019-es közleményünkben [#20] arról számoltunk be, hogy *primer tüdőtumor és agyi áttét* mintapárok vizsgálatakor nem észleltünk szignifikáns PD-L1 expresszió változást azon agyi áttét mintákban sem, ahol előzetesen a beteg kemoterápiás kezelésben részesült. Ennek a – vélhetően csak – látszólagos ellentmondásnak a feloldását adhatja az a tény, hogy amíg a neoadjuváns kemoterápia direktben és nagy dózisban érinti a primer tumor szövetét, addig agyi áttét esetében a vér-agy gát károsodásának mértéke fogja megszabni a platinabázisú kemoterápia agyi áttétszövetbe való bejutásának mértékét.



## EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. Elsők között bizonyítottuk, hogy a TTF-1 protein expresszió vizsgálata alkalmas a primer és áttéti tüdő adenocarcinomák elkülönítésére. [1]
2. Elsőként írtuk le tüdőrákban, illetve annak különböző szövettani altípusaiban a claudin-1, -2, -3, -4 és -7 protein és mRNS expressziót. Az egyes szövettani csoportok közt megfigyelt expressziós különbségek felvetik a claudinok differenciáldiagnosztikai szerepét, egyes claudinok overexpressziója pedig terápiás jelentőségű lehet. Ugyancsak elsőként írtuk le, hogy tüdő laphámrákban a fokozott claudin-1 expresszió kedvező prognózissal társul. [2, 3]
3. Elsőként számoltunk be arról, hogy a centrális tüdő adenocarcinomákban korábban jelennek meg távoli szervi áttétek, továbbá, hogy míg centrális daganatokban a csontáttét, úgy perifériás daganatokban a tüdőáttét a gyakoribb. Kimutattuk emellett, hogy a pleurális áttétek főként az alsó lebenyekből kiinduló daganatokból származnak. Agyi áttétet adó, 575 tüdőrák vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy a peritumorális agyödéma adenocarcinomában a legkifejezettebb, ezt követi a laphámrák, majd a kissejtes tüdőrák. *Brain only* metasztázis esetén a primer tüdőrákok gyakrabban perifériás elhelyezkedésűek, és esetükben szignifikánsan hosszabb az agyi áttét megjelenéséig eltelt idő. [4, 5]
4. Igazoltuk, hogy nem-kissejtes tüdőrákban az emelkedett kollagén XVII, CD44v6 és caspase-9, valamint a csökkent  $\beta$ -catenin és CAS protein expresszió szignifikáns kapcsolatot mutat a primer tüdőrák agyi áttétképző potenciáljával. Kimutattuk, hogy a  $\beta$ -catenin vesztés és delokalizáció a rossz prognózis egyváltozós előrejelzője. Igazoltuk, hogy

tüdő laphámrákok agyi áttéteiben a csökkent CD44v6 expresszió korrelál a fokozott peritumorális ödémával. Kimutattuk, hogy a p-mTOR, p-S6 és Rictor expresszió magasabb agyi áttétekben, mint primer tüdőrákokban. [6-8]

5. Tüdő adenocarcinómában demonstrálni tudtuk a cisplatin kezelésnek a daganatra gyakorolt mutagén hatását, és ezen információ felhasználásával, továbbá a primer tumor és a különböző szervi metasztázisok genomszekvenciáinak részletes elemzésével meg tudtuk alkotni a daganatevolúció modelljét. [9]
6. Elsőként közzétettünk Közép-Európából EGFR mutáció gyakoriságra és terápiás válaszarányra vonatkozó átfogó eredményeket, és már 2008-ban hangsúlyoztuk, hogy önmagában az immunhisztokémia nem megfelelő, hanem DNS szekvencia analízissel kell az EGFR státuszt meghatározni. Nagy betegkohorszon kimutattuk, hogy a ritka EGFR mutációk többsége dohányzáshoz kötött, csökkent EGFR-TKI érzékenységgel társul és rövidebb túléléssel jár, mint a klasszikus EGFR mutációk. Tüdő adenocarcinómák szövettani altípusaiban (lepidikus terjedést mutató/nem mutató) igazoltuk, hogy az EGFR mutáció csak a daganatok töredékében vezet az EGFR autofoszforylációjához. Kimutattuk emellett, hogy metodikai módosítások, így például a primer antitest inkubációs idejének megnyújtása, valamint a javasolt proteáz emésztés helyett mikrohullámú sütőben történő antigén feltárás, nagymértékben fokozzák az EGFR immunhisztokémiai reakció szenzitivitását. [10-14]



7. Igazoltuk, hogy a KRAS mutáció altípusának prognosztikai és prediktív jelentősége van. Emellett 500 beteg vizsgálata alapján kimutattuk, hogy a KRAS mutáció gyakoriság tüdő adenocarcinómában metasztázis hely-specifikus variabilitást mutat, csontáttét esetén pedig független, kedvezőtlen prognosztikai faktor. [15-17]
8. Elsőként írtuk le tüdő adenocarcinómában, hogy a tumor nekrosis szoros pozitív korrelációt mutat a tumorsejtek és az immunsejtek PD-L1, valamint az immunsejtek PD-1 expressziójával. 208 agyi áttéti minta vizsgálata során elsőként mutattuk ki, hogy az immunsejt infiltráció és különösen a peritumorális mononukleáris gyűrű jelenléte kedvező túléléssel párosul tüdő adenocarcinómában. Leírtuk továbbá, hogy a primer tumor sebészi eltávolítása és multiplex agyi áttét esetén az alacsony PD-1/PD-L1 expresszió kedvezőbb túléléssel jár. *Primer tumor-agyi áttét adenocarcinoma mintapárok elemzése alapján* elsőként írtuk le, hogy a tumorsejtek PD-L1 expresszióját illetően szoros korreláció figyelhető meg a primer tüdőtumorkok és agyi áttéteik között, amit érdemben nem befolyásol a kemo-, radio- és szteroid terápia. [18-20]
9. Kemoterápia előtti és utáni szövetminta párok elemzésével igazoltuk, hogy nem-kissejtes tüdőrákban a platinabázisú kemoterápiát követően csökken az ERCC1 protein expresszió, és ez a csökkenés kifejezettebb laphámrákban. Emellett primer tüdőrákban elsőként írtuk le komplexen a PD-1 és PD-L1 expressziót, kiegészítve a stromális immunsejt denzitással, platinabázisú kemoterápia előtt és után, továbbá megerősítettük, hogy a kemoterápiát követően a betegek nem elhanyagolható arányában csökken a tumorsejtek PD-L1 expressziója, aminek jelentős terápiás konzekvenciája lehet. [21-23]

## EPILÓGUS

A jelen dolgozat a PhD fokozat elnyerése óta (1999) eltelt 20 év kutatásainak eredményeit öleli fel. Ez alatt az időszak alatt a tüdőrák diagnosztikájában és terápiájában látványos és kedvező fordulatok következtek be. 15 éve megjelentek az EGFR mutáció prediktív értékét bizonyító publikációk, 5 évvel ezelőtt pedig már az EGFR-TKI rezisztencia mutáció megjelenésekor alkalmazható harmadik-generációs tirozinkináz-inhibitor is hozzáférhetővé vált. Ezzel egyidőben az onkopulmonológiában paradigmaváltás következett be az immunterápiák megjelenése révén. Mindezek a változások nagyban elősegítették a tüdőrák prognosztikai és prediktív markereit célzó transzlációs kutatásokat. Munkánk során igyekeztünk követni a nemzetközi kutatási irányvonalakat, és lépést tartani a nemzetközi színvonallal, ugyanakkor megpróbáltuk kihasználni a hazai tüdőrákos betegek ellátásának sajátosságaiból adódó előnyöket. Gondolok itt elsősorban a centralizált ellátásra, ami nagy beteglétszámú, relatíve homogén vizsgálati kohorszok kialakítását tette lehetővé, és számos esetben biztosította a klinikai utánkövetés feltételeit. Mindemellett fontos kihangsúlyozni a klinikum és a patológiai és molekuláris genetikai laboratóriumi háttér szoros és gyümölcsöző együttműködését. A hazai műhelymunka mellett néhány vizsgálatra rangos nemzetközi kollaborációk keretében kerülhetett sor. A széleskörű szakmai összefogás mellett elengedhetetlenek voltak a pályázati támogatások. Ezek közül kiemelendő a Nemzeti Agykutatási Program támogatása, amely elősegítette egy lendületes kutatócsoport létrejöttét, és emellett anyagi forrásokat is biztosított az inspiráló munkákhoz. Ennek segítségével sikerült kialakítani azokat a szövetarchívumokat, amelyek lehetővé teszik agyi áttétet adó tüdőrákok genomikai elemzését is. Reményeim szerint az eredmények azt bizonyítják, hogy közös gondolkodással és egymást segítő együttműködéssel hazai kutatások révén is elérhetők nemzetközi szintű eredmények. Ismervén a tüdőrák magyarországi epidemiológiai adatait, erre manapság nagy szükség van, és lesz a jövőben is.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt hálásan köszönöm Mentoromnak, Prof. Schaff Zsuzsanna akadémikus asszonynak a sok segítséget, és hogy pályám kezdete óta irányította és támogatta a kutatómunkámat.

Köszönetet szeretnék mondani a SOTE III. sz. Belgyógyászati Klinika 1979-1981 között a Szabadság-hegyen dolgozó Munkatársainak, akiktől a gyógyításba vetett hitet kaptam, és a betegekkel való törődést tanultam, és akik döntő hatással voltak pályaválasztásomra.

Köszönetemet szeretném kifejezni a Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet korábbi vezetőinek, Lapis Károly és Szende Béla professzor uraknak, hogy elindítottak a patológusi és a kutatói pályán, és azért is, hogy végül megbocsájtották, hogy klinikus lettem. Köszönettel tartozom a jelenlegi vezetőnek, Matolcsy András professzor úrnak azért, hogy az Intézettel folyamatos szakmai és baráti kapcsolatban maradhattam. A tüdőgyógyász-onkológus pályán köszönöm Strausz János, Magyar Pál és Losonczy György professzor uraknak a biztatást, és Kovács Gábor főigazgató úrnak a bizalmat és a támogatást.

Köszönöm Christian Bréchet professzornak, hogy az 1991-1993 közötti párizsi kutatómunkám során megismerkedhettem – akkor még világviszonylatban is – újdonságnak számító molekuláris biológiai módszerekkel. Köszönöm Nadine Martinet-nek és Jean-Michel Vignaud-nak, hogy Nancyban végzett kutatásaim korábban alapját képezhették PhD értekezésemnek.

Hálásan köszönöm Szállási Zoltánnak, hogy – részben a Nemzeti Agykutatási Program keretében – klinikus tagja lehettem és lehetek rangos hazai és nemzetközi kutatócsoportokat egyesítő Csapatának, amelyből elsősorban Reiniger Lillának, Pipek Orsolyának, Vízkeleti Laurának, Szűts Dávidnak és Csabai Istvánnak mondok köszönetet az egymást segítő, harmonikus közös munkáért.

Az Országos Korányi Pulmonológiai Intézetből köszönöm a Tumorbiológiai Osztálynak és vezetőjének, Döme Balázsnak a támogató együttműködést, a Patológiai Osztályról pedig Fillinger Jánosnak és Harkó Tündének a nélkülözhetetlen segítséget.

Köszönöm a klinikus Kollégáknak, legfőképpen Rojkó Líviának, Agócs Lászlónak és Bogos Krisztinának a lelkesedést és a közös munka örömét.

Köszönettel tartozom Gőbel Lászlónak a betegek adatbázisainak kialakításában nyújtott pótolhatatlan informatikai segítségével, a vizsgálatokban részt vevő Orvosoknak, Nővérnek és Asszisztensnek az együttműködésért, a Betegeknek pedig az önzetlen támogatásért.

Külön köszönöm az értékes szakmai tanácsokat és a sikeres együttműködést az alábbi Kollégáknak, bár a felsorolás korántsem lehet teljes: Tímár József, Rásó Erzsébet, Kovalszky Ilona, Kopper László, Krenács Tibor, Kiss András professzorok, Pápay Judit, Jäckel Márta, Furák József, Tiszlavicz László, Fábíán Katalin, Téglási Vanda, Bagó Attila, Peták István, Schwab Richárd, Thomas Klikovits, Hegedűs Balázs és Lohinai Zoltán.

Nagy megtiszteltetés volt számomra együtt dolgozni Charles Swanton londoni és Emilio Casanova bécsi professzorokkal és Munkatársaikkal.

Végül, de nem utolsó sorban, köszönöm Szüleimnek, hogy mindvégig támogatták álmaim megvalósítását, és Férjemnek, Zimmermann Tibornak, valamint Dóri lányomnak és Lackó fiamnak, hogy szeretettel és türelemmel segítettek megteremteni és megőrizni az egyensúlyt a szakmai- és a magánélet között.

## SAJÁT KÖZLEMÉNYEK BIBLIOGRÁFIAI ADATAI

### A disszertáció alapját képező közlemények

1. **Moldvay J.**, Jäckel M., Bogos K., Soltész I., Agócs L., Kovács G., Schaff Z. (2004) The role of TTF-1 in differentiating primary and metastatic lung adenocarcinomas. *PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH*, 10, 85–88.
2. **Moldvay J.**, Jäckel M., Páska C., Soltész I., Schaff Z., Kiss A. (2007) Distinct Claudin Expression Profile in Histologic Subtypes of Lung Cancer. *LUNG CANCER*, 57(2), 159–167.
3. **Moldvay J.**, Fábíán K., Jäckel M., Németh Z., Bogos K., Furák J., Tiszlavicz L., Fillinger J., Döme B., Schaff Z. (2017) Claudin-1 Protein Expression Is a Good Prognostic Factor in Non-Small Cell Lung Cancer, but only in Squamous Cell Carcinoma Cases. *PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH*, 23(1), 151–156.
4. KLIKOVITS T., LOHINAI Z., FÁBÍÁN K., GYULAI M., SZILASI M., VARGA J., BARANYA E., PIPEK O., CSABAI I., SZÁLLÁSI Z., TÍMÁR J., HODA M.A., LASZLO V., HEGEDŰS B., RÉNYI-VÁMOS F., KLEPETKO W., DÖME B., **Moldvay J.** (2018) New insights into the impact of primary lung adenocarcinoma location on metastatic sites and sequence: A multicenter cohort study. *LUNG CANCER*, 126, 139–148.
5. Fabian K., Gyulai M., Furak J., Varallyay P., Jackel M., Bogos K., Dome B., Papay J., Timar J., Szallasi Z., **Moldvay J.** (2016) Significance of Primary Tumor Location and Histology for Brain Metastasis Development and Peritumoral Brain Edema in Lung Cancer. *ONCOLOGY*, 91(5), 237–242.
6. Papay J., Krenacs T., **Moldvay J.**, Stelkovics E., Furak J., Molnar B., Kopper L. (2007) Immunophenotypic profiling of nonsmall cell lung cancer progression using the tissue microarray approach. *APPLIED IMMUNOHISTOCHEMISTRY MOLECULAR MORPHOLOGY*, 15(1), 19–30.
7. Fábíán K., Németh Z., Furák J., Tiszlavicz L., Pápay J., Krenács T., Tímár J., **Moldvay J.** (2014) Protein expression differences between lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma with brain metastasis. *ANTICANCER RESEARCH*, 34(10), 5593–5597.
8. Krencz I., Sebestyen A., Fabian K., Mark A., **Moldvay J.**, Khor A., Kopper L., Papay J. (2017) Expression of mTORC1/2-related proteins in primary and brain metastatic lung adenocarcinoma. *HUMAN PATHOLOGY*, 62, 66–73.
9. Németh E., Krzystanek M., Reiniger L., Ribli D., Pipek O., Sztupinszki Z., Glasz T., Csabai I., **Moldvay J.**, Szállási Z., Szüts D. (2019) The genomic imprint of cancer therapies helps timing the formation of metastases. *INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER*, 145(3), 694–704.

10. Schwab R., Pintér F., **Moldvay J.**, Pápay J., Strausz J., Kopper L., Keri G., Pap A., Petak I., Oreskovich K., Mangel L. (2005) Modern treatment of lung cancer: CASE 1. Amplification and mutation of the epidermal growth factor receptor in metastatic lung cancer with remission from gefitinib. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, 23(30), 7736–7738.
11. Pinter F., Papay J., Almasi A., Sapi Z., Szabo E., Kanya M., Tamasi A., Jori B., Varkondi E., **Moldvay J.**, Szondy K., Keri G., Dominici M., Conte P., Eckhardt S., Kopper L., Schwab R., Petak I. (2008) Epidermal growth factor receptor (EGFR) high gene copy number and activating mutations in lung adenocarcinomas are not consistently accompanied by positivity for EGFR protein by standard immunohistochemistry. *JOURNAL OF MOLECULAR DIAGNOSTICS*, 10(2), 160–168.
12. Lohinai Z., Hoda M., Fabian K., Ostoros G., Raso E., Barbai T., Timar J., Kovalszky I., Cserepes M., Rozsas A., Laszlo V., Grusch M., Berger W., Klepetko W., **Moldvay J.**, Dome B., Hegedus B. (2015) Distinct epidemiology and clinical consequence of classic versus rare EGFR mutations in lung adenocarcinoma. *JOURNAL OF THORACIC ONCOLOGY*, 10(5), 738–746.
13. Derecskei K., **Moldvay J.**, Bogos K., Tímár J. (2006) Protocol modifications influence the result of EGF receptor immunodetection by EGFR pharm<sup>DX</sup> in paraffin-embedded cancer tissues. *PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH*, 12(4), 243–246.
14. **Moldvay J.**, Barbai T., Bogos K., Piurko V., Fillinger J., Popper H., Timar J. (2013) EGFR Autophosphorylation but Not Protein Score Correlates With Histologic and Molecular Subtypes in Lung Adenocarcinoma. *DIAGNOSTIC MOLECULAR PATHOLOGY*, 22(4), 204–209.
15. Cserepes M., Ostoros G., Lohinai Z., Raso E., Barbai T., Timar J., Rozsas A., **Moldvay J.**, Kovalszky I., Fabian K., Gyulai M., Ghanim B., Laszlo V., Klikovits T., Hoda M.A., Grusch M., Berger W., Klepetko W., Hegedus B., Dome B. (2014) Subtype-specific KRAS mutations in advanced lung adenocarcinoma: A retrospective study of patients treated with platinum-based chemotherapy. *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER*, 50(10), 1819–1828.
16. Lohinai Z., Klikovits T., **Moldvay J.**, Ostoros G., Raso E., Tímár J., Fabian K., Kovalszky I., Kenessey I., Aigner C., Renyi-Vamos F., Klepetko W., Dome B., Hegedűs B. (2017) KRAS-mutation incidence and prognostic value are metastatic site-specific in lung adenocarcinoma: poor prognosis in patients with KRAS-mutation and bone metastasis. *SCIENTIFIC REPORTS*, 4;7:39721.

17. Moll H., Pranz K., Musteanu M., Grabner B., Hruschka N., Mohrherr J., Aigner P., Stiedl P., Brcic L., Laszlo V., Schramek D., Moriggl R., Eferl R., **Moldvay J.**, Dezzo K., Lopez-Casas P., Stoiber D., Hidalgo M., Penninger J., Sibilia M., Győrffy B., Barbacid M., Dome B., Popper H., Casanova E. (2018) Afatinib restrains K-RAS-driven lung tumorigenesis. *SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE*, 10(446).
18. Reiniger L., Téglási V., Pipek O., Rojkó L., Glasz T., Vágvolgyi A., Kovalszky I., Gyulai M., Lohinai Z., Rásó E., Tímár J., Döme B., Szállási Z., **Moldvay J.** (2019) Tumor necrosis correlates with PD-L1 and PD-1 expression in lung adenocarcinoma. *ACTA ONCOLOGICA*, 58(8):1087-1094.
19. Teglas V., Reiniger L., Fabian K., Pipek O., Csala I., Bago A.G., Varallyai P., Vizkeleti L., Rojko L., Timar J., Dome B., Szallasi Z., Swanton C., **Moldvay J.** (2017) Evaluating the significance of density, localization, and PD-1/PD-L1 immunopositivity of mononuclear cells in the clinical course of lung adenocarcinoma patients with brain metastasis. *NEURO-ONCOLOGY*, 19(8), 1058–1067.
20. Téglási V., Pipek O., Lózsa R., Berta K., Szüts D., Harkó T., Vadász P., Rojkó L., Döme B., Bagó A.G., Tímár J., **Moldvay J.**, Szállási Z., Reiniger L. (2019) PD-L1 expression of lung cancer cells, unlike infiltrating immune cells, is stable and unaffected by therapy during brain metastatization. *CLINICAL LUNG CANCER*, Clin Lung Cancer. 2019 Sep;20(5):363-369.e2. doi: 10.1016/j.clcc.2019.05.008. Epub 2019 May 15.
21. Pápay J., Sápi Z., Egri G., Gyulai M., Szende B., Losonczy G., Tímár J., **Moldvay J.** (2009) Platinum-based chemotherapy in lung cancer affects the expression of certain biomarkers including ERCC1. *PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH*, 15(3), 445–450.
22. Podmaniczky E., Fábián K., Pápay J., Puskás R., Gyulai M., Furák J., Tiszlavicz L., Losonczy G., Tímár J., **Moldvay J.** (2015) Decreased ERCC1 expression after platinum-based neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. *PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH*, 21(2), 423–431.
23. Rojko L., Reiniger L., Teglas V., Fabian K., Pipek O., Vagvolgyi A., Agocs L., Fillinger J., Kajdacs Z., Timar J., Dome B., Szallasi Z., **Moldvay J.** (2018) Chemotherapy treatment is associated with altered PD-L1 expression in lung cancer patients. *JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND CLINICAL ONCOLOGY*, 144(7), 1219–1226.

## A disszertáció témájához kapcsolódó közlemények és könyvfejezetek

1. Biswas D., Birkbak N.J., Rosenthal R., Hiley C.T., Lim E.L., Papp K., Boeing S., Krzystanek M., Djureinovic D., La Fleur K., Greco M., Döme B., Fillinger J., Brunnström H., Wu Y., Moore D.A., Skrzypski M., Abbosh C., Al Bakir M., Watkins T.B.K., Veeriah S., Wilson G.A., Jamal-Hanjani M., **Moldvay J.**, Botling J., Chinnaiyan A.M., Micke P., Bartek J., Csabai I., Szallasi Z., Herrero J., McGranahan N., Swanton C. on behalf of the TRACERx consortium. A clonal expression biomarker associates with lung cancer mortality. (2019) *NATURE MEDICINE*, 2019 Oct 7. doi: 10.1038/s41591-019-0595-z.
2. Mohrher J., Haber M., Breiteneker K., Aigner P., Moritsch S., Voronin V., Eferl R., Moriggl R., Stoiber D., Györfy B., Brcic L., László V., Döme B., **Moldvay J.**, Dezsó K., Bilban M., Popper H., Moll H.P. Casanova E. (2019) JAK-STAT inhibition impairs K-RAS-driven lung adenocarcinoma progression. *INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER*, 2019 Aug 12. doi: 10.1002/ijc.32624. Epub 2019 Sep 10.
3. Bogos K.\*, Kiss Z.\*, Gálffy G., Tamási L., Ostoros Gy., Müller V., Urbán L., Bittner N., Sárosi V., Vastag A., Polányi Z., Nagy-Erdei Zs., Vokó Z., Nagy B., Horváth K., Rokszin Gy., Abonyi-Tóth Zs. **Moldvay J.** (2019) Revising Incidence and Mortality of Lung Cancer in Central Europe: Epidemiology Overview From Hungary. *FRONTIERS IN ONCOLOGY*, 2019 Oct 23;9:1051. doi: 10.3389/fonc.2019.01051.
4. Ghimesy A.K., Gellert A., Schlegl E., Hegedus B., Raso E., Barbai T., Timar J., Ostoros G., Megyesfalvi Z., Gieszer B., **Moldvay J.**, Renyi-Vamos F., Lohinai Z., Hoda M.A., Klimovits T., Klepetko W., Laszlo V. Dome B. (2019) KRAS Mutations Predict Response and Outcome in Advanced Lung Adenocarcinoma Patients Receiving First-Line Bevacizumab and Platinum-Based Chemotherapy. *CANCERS (Basel)*, 2019 Oct 9;11(10). pii: E1514. doi: 10.3390/cancers11101514.
5. Lohinai Z., Megyesfalvi Zs., Suda K., Harko T., Ren S., **Moldvay J.**, Rivard C., Dome B., Hirsch FR. (2019) Comparative expression analysis in small cell lung carcinoma reveals neuroendocrine pattern change in primary tumor versus lymph node metastases. *TRANSLATIONAL LUNG CANCER RESEARCH*, doi: 10.21037/tlcr.2019.11.30, *In press*
6. Bogos K., Kiss Z., Gálffy G., Tamási L., Ostoros Gy., Müller V., Urbán L., Bittner N., Sárosi V., Vastag A., Polányi Z., Nagy-Erdei Zs., Vokó Z., Nagy B., Horváth K., Rokszin Gy., Abonyi-Tóth Zs., **Moldvay J.** (2019) Lung Cancer in Hungary. *JOURNAL OF THORACIC ONCOLOGY*, doi: 10.1016/j.jtho.2019.11.001, *In press*



7. Téglási V., **Moldvay J.**, Szállási Z., Reiniger L. (2019) [Possibilities of immune checkpoint inhibitor therapy for patients with metastatic non-small cell lung cancer]. *MAGYAR ONKOLÓGIA*, 2019 Sep 18;63(3):233-238. Epub 2019 Jul 26. Hungarian.
8. Lohinai Z., Bonanno L., Aksarin A., Pavan A., Megyesfalvi Zs., Santa B., Hollosi V., Hegedus B., **Moldvay J.**, Conte P., Ter-Ovanesov M., Bilan E., Dome B., Weiss G.J. (2019) Neutrophil-lymphocyte ratio is prognostic in early stage resected small-cell lung cancer. *PEERJ*, 2019 Jul 29;7:e7232. doi: 10.7717/peerj.7232. eCollection 2019.
9. Fabian K., Puskas R., Kakuk T., Pres L., Fejes D., Szegedi Z., Rojko L., Szallasi Z., Dome B., Pipek O., **Moldvay J.** (2018) Renal Impairment Hampers Bisphosphonate Treatment in a Quarter of Lung Cancer Patients with Bone Metastasis. *BASIC CLINICAL PHARMACOLOGY TOXICOLOGY*, 122(1), 126–132.
10. **Moldvay J.**, Bogos K. (2018) Molekuláris célzott terápia tüdőrákban – Nemzetközi elmélet, hazai gyakorlat. *MEDICINA THORACALIS*, 71(6), 355–365.
11. **Moldvay J.** (2018) A betegszelekció etikai kérdései – Vitaindító. *MEDICINA THORACALIS*, 71(6), 377–380.
12. Bogos K., Sárosi V., Agócs L., Balikó Z., Csada E., Gálffy G., Horváth Á., **Moldvay J.**, Pápai-Székely Zs., Szilasi M., Szondy K., Ostoros G. (2018) Multidiszciplináris team szerepe a tüdőrák ellátásában. *MEDICINA THORACALIS*, 71(5), 295–296.
13. Rich A., Baldwin D., Alfageme I., Beckett P., Berghmans T., Brincat S., Burghuber O., Corlateanu A., Cufer T., Damhuis R., Danila E., Domagala-Kulawik J., Elia S., Gaga M., Goksel T., Grigoriu B., Hillerdal G., Huber R.M., Jakobsen E., Jonsson S., Jovanovic D., Kavcova E., Konsoulova A., Laisaar T., Makitaro R., Mehic B., Milroy R., **Moldvay J.**, Morgan R., Nanushi M., Paesmans M., Putora P.M., Samarzija M., Scherpereel A., Schlessner M., Sculier J.P., Skrickova J., Sotto-Mayor R., Strand T.E., Van Schil P., Blum T. (2018) Achieving Thoracic Oncology data collection in Europe: a precursor study in 35 Countries. *BMC CANCER*, 18(1) 1144.
14. Timar J., Lotz G., Raso E., **Moldvay J.** (2017). Az ALK-pozitív tüdőrák korszerű diagnosztikája. *MAGYAR ONKOLÓGIA*, 61(3), 301–311.
15. Krzystanek M., **Moldvay J.**, Szuts D., Szallasi Z., Eklund A. (2016) A robust prognostic gene expression signature for early stage lung adenocarcinoma. *BIOMARKER RESEARCH*, 4: 4.
16. Lohinai Z., Ostoros G., **Moldvay J.**, Dome B., Hegedus B. (2016) Differences in the Epidemiology of Rare EGFR Mutations in Different Populations. *JOURNAL OF THORACIC ONCOLOGY*, 11(1), e19–e20.

17. Lohinai Z., Dome P., Szilagyi Z., Ostoros G., **Moldvay J.**, Hegedus B., Dome B., Weiss G. (2016) From Bench to Bedside: Attempt to Evaluate Repositioning of Drugs in the Treatment of Metastatic Small Cell Lung Cancer (SCLC). *PLOS ONE*, 11(1):e0144797.
18. **Moldvay J.**, Ostoros G. (2016) Támadás helyett önvédelem - Immunterápia tüdőrákban. *MAGYAR ONKOLÓGIA*, 60(1), 28–33.
19. Puskás R., **Moldvay J.**, Reiniger L., Bagó A., Bajcsay A., Gálffy G. (2016) Ritka EGFR mutációt hordozó tüdő adenocarcinómában szenvedő beteg hosszútávú kezelése. *MEDICINA THORACALIS*, 69(4), 239–242.
20. Lohinai Z., Ostoros G., **Moldvay J.**, Dome B., Hegedus B. (2015) Reply to Rare Versus Artifactual EGFR Mutations. *JOURNAL OF THORACIC ONCOLOGY*, 10(8), e80–e81.
21. **Moldvay J.**, Szallasi Z., Puskas R., Komaromi T., Fabian K., Kovalszky I., Papay J. (2015) Bone metastasis with Histology Different from The Primary Lung Cancer and The Skin Metastasis. *TRANSLATIONAL BIOIMEDICINE*, 6(2).
22. **Moldvay J.**, Rokszin G., Abonyi-Tóth Z., Katona L., Fábíán K., Kovács G. (2015) Lung cancer drug therapy in Hungary - 3-year experience. *ONCOTARGETS AND THERAPY*, 8, 1031–1038.
23. **Moldvay J.** (2015) Az afatinib hatásossága tüdőrák okozta agyi metasztázisokban. *MEDICINA THORACALIS* 68(1), 22–27.
24. Puskás R., **Moldvay J.**, Gálffy G. (2015) Primer adenocarcinoma sikeres kezelése gefitinib-terápiával első vonalban. *MEDICINA THORACALIS*, 68(3), 240–242.
25. **Moldvay J.**, Papay J., Kovalszky I., Balazs G., Puskas R., Losonczy G. (2014) Rebiopszia és ismételt gefitinibkezeléssel elért remisszió tüdőrákban. *MAGYAR ONKOLÓGIA*, 58(2), 133–137.
26. Fábíán K., Furák J., Gyulai M., Jackel M., Várallyay P., Pápay J., Losonczy Gy., **Moldvay J.** (2013) Agyi áttétet adó tüdőrákok klinikopatológiai analízise. *MEDICINA THORACALIS*, 66(3), 106–112.
27. **Moldvay J.** (2013) A nem-kissejtes tüdőrák adjuváns kezelése. In Bodoky, Gy., Kopper, L. (szerk.) *Tüdő- és mediastinalis onkológia*. Semmelweis kiadó, 164–168.
28. **Moldvay J.**, Rokszin G., Abonyi-Tóth Z., Katona L., Kovács G. (2013) A tüdőrák hazai gyógyszeres kezelésének elemzése. *MAGYAR ONKOLÓGIA*, 57(1), 33–38.
29. Fábíán K. **Moldvay J.** (2012) Az agyi áttétek körül kialakuló peritumoralis ödéma jelentősége a tüdőrákban. *MEDICINA THORACALIS*, 65(1), 17-25.

30. **Moldvay J.** (2012) Az ALK+ adenocarcinoma, mint önálló tüdőrák entitás. *ONKOLÓGIA*, 2(5), 305–306.
31. **Moldvay J.** (2012) A tüdőcarcinoma epidemiológiája, etiológiája, patológiája, molekuláris biológiája. In: *Magyar, Pál., Losonczy, Gy., (szerk.) A pulmonológia kézikönyve*. Medicina Könyvkiadó, 625–631.
32. **Moldvay J.** (2012) Klinikopatológia a nem-kissejtes tüdőrák diagnosztikájában és terápiájában: Patológia a klinikumban. *MEDICINA THORACALIS*, 65(2), 107–109.
33. **Moldvay J., Peták I.** (2012) EGFR-tirozinkináz-inhibitorok alkalmazása tüdőrákban: szenzitivitás és rezisztencia. *MAGYAR ONKOLÓGIA*, 56(1), 38–49.
34. **Moldvay J.** (2012) Személyre szabott kezelés nem-kissejtes tüdőrákban – a diagnosztikától a terápiáig. *ORVOSI HETILAP*, 153(23), 909–916.
35. Ostoros G., Bajcsay A., Balikó Z., Borbély K., Csekeő A., Fillinger J., Gödény M., Horváth Á., Kecskés L., Kopper L., Kovács G., Losonczy Gy., **Moldvay J.**, Molnár F.T., Monostori Zs., Rahóty P., Orosz Zs., Strausz J., Szentirmay Z., Szilágyi I., Szondy K., Tímár J., Tolnay E. (2012) A tüdőrák megelőzésének, diagnosztikájának és kezelésének alapelvei. *MAGYAR ONKOLÓGIA*, 56(2), 114–132.
36. **Moldvay J., Pápay J., Puskás R., Furák J., Losonczy G., Matolcsy A.** (2011) ERCC1-expresszió vizsgálata platinabázisú kezelésben részesülő tüdőrákos betegekben. *MAGYAR ONKOLÓGIA*, 55(2), 105–109.
37. **Moldvay J.** (2011) A tüdő daganatai. In *Tulassay, Zs., Matolcsy, A. (szerk.) Az onkológia tankönyve*, Semmelweis Kiadó, 379–389.
38. **Moldvay J.** (2010) Onkopulmonológia háziorvosi szemmel. *MAGYAR CSALÁDORVOSOK LAPJA*, 2010(6), 3–9.
39. **Moldvay J.** (2010) A karcinogenezis molekuláris mechanizmusai. In *Kovács Gábor (szerk.) Dohányzás és leszokás*, Medicina Könyvkiadó, 156–162.
40. **Moldvay J.** (2009) A tüdőtumorkok célzott terápiája. *ORVOSKÉPZÉS*, 84(3), 171–178.
41. **Moldvay J., Ostoros G., Szondy K.** (2009) Tüődaganatok. In *Jeney, A., Kralóvánszky, J. (szerk.) Onkofarmakológia*, Medicina Könyvkiadó, 895–914.
42. **Moldvay J.** (2008) Bronchio-alveolaris carcinoma. *MOTESZ MAGAZIN*, (1), 19–24.
43. **Moldvay J.** (2007) A molekuláris biológia szerepe a tüdőrák elleni harcban. *MEDICINA THORACALIS*, 60(3), 142–149.
44. **Moldvay J.** (2007) Életkor és performance státusz mint prognosztikai faktorok. *MEDICINA THORACALIS*, 60(6), 392–395.

45. **Moldvay J.** (2007) Az egyénre szabott molekulárisan célzott terápia és a kemoterápia költségei tüdőrák esetében. *MAGYAR ONKOLÓGIA*, 51(3), 191–196.
46. Kopper L., **Moldvay J.** (2006). A tüdőrák molekuláris jellemzői. In Kovács, G., Ostoros, Gy., Szondy, K. (szerk.) *Tüdőrák a gyakorlatban és a mellhártya mezoteliómája*. Medicina Könyvkiadó, 25–37.
47. **Moldvay J.** (2006) A tüdő daganatos megbetegedései. In: Magyar, P., Pálffy, L., Bártfai, Z. (szerk.) *Egészségügyi szakdolgozók tudógyógyászati kézikönyve*. Medicina Könyvkiadó, 305–321.
48. **Moldvay J.** (2006) Levél a szerkesztőhöz a *Nem-kissejtes tüdőrákok Her-2 expressziójáról* szóló cikkhez. *MEDICINA THORACALIS*, 59(2), 73–74.
49. Schwab R., Peták I., Pintér F., Szabó E., Kánya M., Tamási A., Várkonyi E., Almási A., Szokólczi O., Pápay J., **Moldvay J.**, Kéri Gy., Kopper, L. (2005) Epidermális növekedési factor receptor (EGFR): célpont a tüdő adenocarcinómájának kezelésében. *ORVOSI HETILAP*, 146(46), 2335–2342.
50. **Moldvay J.**, Ostoros G., Szondy K. (2005) Tüdődaganatok. In Jeney, A., Kralóvánszky, J. (szerk.) *Onkofarmakológia*, Medicina Könyvkiadó, 845–860.
51. Kopper L., **Moldvay, J** (2004) A tüdőrák molekuláris biológiája. In Kovács, G., Ostoros, Gy., Szondy, K. (szerk.) *Tüdőrák a gyakorlatban és a mellhártya mezoteliómája*. Medicina Könyvkiadó, 23–34.
52. **Moldvay J.** (2004) Célba találhat a tüdőrák molekuláris célterápiája? *MEDICINA THORACALIS*, 57(3), 108–110.
53. Kovács G., **Moldvay J.**, Ostoros G., Szondy K., Tóth E. (2001) A gemcitabin (Gemzar) hatásossága és költséghatékonysága a nem kissejtes tüdőrák kezelésében. *TÉNYEKEN ALAPULÓ ORVOSLÁS – TAO*, 3(Supplement A), 12.
54. **Moldvay J.** (2000) Tumor markerek és prognosztikai faktorok primer hörgőrákban. *MAGYAR ONKOLÓGIA*, 44(3), 195–202.
55. **Moldvay J.**, Scheid P., Wild P., Nabil K., Siat J., Borrelly J., Marie B., Farré G., Labib T., Pottier G., Sesboué R., Bronner C., Vignaud J-M, Martinet Y. Martinet N. (2000) Predictive survival markers in patients with surgically resected non-small cell lung carcinoma. *CLINICAL CANCER RESEARCH*, 6(3), 1125–1134.
56. **Moldvay J.**, Strausz J., Egerváry M., Agócs L., Bocsi J., Schaff Z. (1998) P53 expression in stage I squamous cell lung cancer. *PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH*, 4(1), 8–13.

## Egyéb közlemények és könyvfejezetek

1. Molnar I., Molnar B., Vizkeleti L., Fekete K., Tamas J., Deak P., Szundi C., Székely B., **Moldvay J.**, Vári-Kakas S., Szász M.A., Ács B., Kulka J. Tokes A. (2017) Breast carcinoma subtypes show different patterns of metastatic behavior. *VIRCHOWS ARCHIV*, 470(3), 275–283.
2. **Moldvay J.**, Hegedűs B., Kovács I., Döme B. (2016) A mesothelioma korszerű kezelése. *KLINIKAI ONKOLÓGIA* 3(1), 19–28.
3. Hegedűs B., **Moldvay J.**, Berta J., Lohinai Z., Rozsás A., Cserepes M., Fábíán K., Ostoros G., Tóvári J., Rényi-Vámos F., Tímár J. Döme B. (2015) Szemelvények a Semmelweis Egyetem, az Országos Onkológiai Intézet és az Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet együttműködésén alapuló tüdőrák-kutatási programból. *MAGYAR ONKOLÓGIA*, 59(4), 282–285.
4. **Moldvay J.** (2012) Áttéti tüdődaganatok. In *Magyar, P., Losonczy, Gy. (szerk.) A pulmonológia kézikönyve*. Medicina Könyvkiadó, 659–661.
5. **Moldvay J.** (2012) Primer tüdősarcomák, lymphomák, lymphoproliferatív betegségek. In *Magyar, P., Losonczy, Gy. (szerk.) A pulmonológia kézikönyve*. Medicina Könyvkiadó, 654–659.
6. **Moldvay J.** (2011) A mediastinum daganatai. In *Tulassay, Zs., Matolcsy, A. Az onkológia tankönyve*. Semmelweis Kiadó, 390–390.
7. **Moldvay J.** (2011) A mellhártya daganatai. In *Tulassay, Zs., Matolcsy, A. Az onkológia tankönyve*. Semmelweis Kiadó, 389–390.
8. **Moldvay J.** (2011) A mellkasi szervek egyéb daganatai. In *Tulassay, Zs., Matolcsy, A. Az onkológia tankönyve*. Semmelweis Kiadó, 390–390.
9. Losonczy G., Máthé C., Müller V., Szondy K., **Moldvay J.** (2010) A ciszplatinn okozta nefrotoxicitás előfordulása, kockázati tényezői és megelőzése tüdőrákban betegekben. *MAGYAR ONKOLÓGIA*, 54(4), 289–296.
10. Bartusek D., **Moldvay J.**, Tímár M., Pápay J., Nahejevszky S., Csomor J., Dolgos J., Losonczy Gy. Gálffy G. (2009) Asztma nyirokcsomó megnagyobbodással? *MEDICINA THORACALIS*, 62(4), 278–282.
11. **Moldvay J.** (2009) Európai tüdőgyógyász szakvizsga – magyar szemmel. *MEDICINA THORACALIS*, 62(5), 357–358.
12. **Moldvay J.** (2009) Az orvosi pálya választásának motivációi Magyarországon az ezredfordulón. *MEDICINA THORACALIS*, 62(2), 101–107.
13. Pápay J., **Moldvay J.** (2007) Üregárnyék a tüdőben. *LEGE ARTIS MEDICINAE*, 17(8–9), 597.
14. **Moldvay J.** (2007) A nem sürgősségi (tervezhető) beavatkozások feltételrendszere, a bronchosopia előtt kötelezően elvégzendő vizsgálatok. In *Strausz, J. (szerk.) Bronchologia*. Medicina Könyvkiadó, 33–37.
15. **Moldvay J.** (2006) A tiotropium hatása a krónikus obstruktív tüdőbetegség akut exacerbációira és a légúti áramlásra. *LEGE ARTIS MEDICINAE*, 16(10), 871–873.

16. **Moldvay J.** (2006) Mellkasfájdalom a pulmonológus szemével. *HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE*, 11(10), 998–1004.
17. Kovács G., Dulka E., Márk Z., **Moldvay J.**, Morócz É., Putz Z., Strausz J. (2004) Autofluoreszcens bronchoszkópiával szerzett tapasztalataink. *ORVOSI HETILAP*, 145(28), 1473–1478.
18. Tomcsányi J., Nagy E., Somló M., **Moldvay J.**, Bezzegh A., Bózsik B., Strausz J. (2004) NT-brain natriuretic peptide levels in pleural fluid distinguish between pleural transudates and exudates. *EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE*, 6(6), 753–756.
19. Varga I., Szűcs M. Z., **Moldvay J.**, Jáger M., Szűcs G., Bordás M., Molnár L., Szilasi M., Strausz J. (2004) A bronchoszkópia szerepe a nyelőcsődaganatok kivizsgálásában és kezelésében. *ORVOSI HETILAP*, 145(45), 2285–2288.
20. Hidvégi M., **Moldvay J.**, Lapis K., Ajkay Z. (2003) Fermentált búzacsíra tartalmú készítmény alkalmazásakor javul a tüdőrákos betegek életminősége. *MEDICUS ANONYMUS*, 11(1. különszám), 13–14.
21. **Moldvay J.** (2003) A lassan gyógyuló pneumonia diagnosztikus nehézségei. *ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE*, 10(5), 84–86.
22. **Moldvay J.** (2003) Ritka, malignus tüdődaganat. In Szende B., Schaff Zs., Zalatnai A. (szerk.) *Klinikopatológiai esettanulmányok* Medicina Könyvkiadó, 101–104.
23. **Moldvay J.** (2003). Előrehaladott tüdőrák palliatív kezelése. In Szende B., Schaff Zs., Zalatnai A. (szerk.) *Klinikopatológiai esettanulmányok* Medicina Könyvkiadó, 92–96).
24. **Moldvay J.** (2003) Jóindulatú "csodadaganat." In Szende B., Schaff Zs., Zalatnai A. (szerk.) *Klinikopatológiai esettanulmányok* Medicina Könyvkiadó, 88–91.
25. **Moldvay J.** (2003) Izolált tüdőactinomycosis sikeres gyógyítása. In Szende B., Schaff Zs., Zalatnai A. (szerk.) *Klinikopatológiai esettanulmányok* Medicina Könyvkiadó, 84–87.
26. **Moldvay J.** (2003) Tüdőszűrésen észlelt kiterjedt tüdőelváltozás. In Szende B., Schaff Zs., Zalatnai A. (szerk.) *Klinikopatológiai esettanulmányok* Medicina Könyvkiadó, 79–83.
27. **Moldvay J.** (2003) A Wegener-granulomatosis eredményesen is kezelhető. In Szende B., Schaff Zs., Zalatnai A. (szerk.) *Klinikopatológiai esettanulmányok* Medicina Könyvkiadó, 74–78.
28. **Moldvay J.** (2003) Rapidan progrediáló, fatális kimenetelű pulmonális infiltratio. In Szende B., Schaff Zs., Zalatnai A. (szerk.) *Klinikopatológiai esettanulmányok* Medicina Könyvkiadó, 54–60.
29. **Moldvay, J.** (2002) A COPD okai, rizikótényezői, patológiája és patogenezise. In Strausz J. (szerk.) *Krónikus obstruktív tüdőbetegségek: "A COPD"* 35–49.

30. Adleff V., Rácz K., Szende B., Tóth M., **Moldvay J.**, Varga I., Bezzegh I., Szegedi Zs., Gláz E. (1998) Coexpression of p53 and tissue transglutaminase genes in human normal and pathologic adrenal tissues. *JOURNAL OF SZTEROID BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY*, 66(1–2), 27–33.
31. Kovács G., **Moldvay J.** (1998) A krónikus bronchitis exacerbációjának kezelése, az antibiotikum terápia indikációja. *HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE*, 3(1), 42–45.
32. Rácz K., Adleff V., Bezzegh A., Tóth M., Varga I., Szende B., Moldvay J., Szegedi Zs., Gláz E. (1997) P53 gén expresszió humán mellékvesekéreg daganatokban. *MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM*, 50(2), 159–162.
33. Strausz J., Szima B., Pápai Z., Udud K., **Moldvay J.** (1997) A diagnosztikus bronchoszkópia indikációi felnőttkorban. *MEDICINA THORACALIS*, 50(3), 101–107.
34. **Moldvay J.**, Deny P., Pol S., Brechot C., Lamas E. (1995) Hepatitis C vírus RNS kimutatása in situ hibridizációval, fertőzött betegek perifériás vérének mononuclearis sejtjeiben. *ORVOSI HETILAP*, 136(42), 2267–2271.
35. Szima B., Pápai Z., Kis S., Soltész I., Egerváry M., **Moldvay J.**, Strausz J. (1994) Transbronchialis tüdőbiopsiával szerzett tapasztalataink. *ORVOSI HETILAP*, 135(35), 1919–1921.
36. **Moldvay J.**, Deny P., Pol S., Brechot C., Lamas E. (1994) Detection of hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells of infected patients by in situ hybridization. *BLOOD*, 83(1), 269–273.
37. **Moldvay J.**, Görbe É., Szende B., Papp Z. (1992) Congenital osteogenesis imperfecta associated with arteriopathia calcificans infantum. *ZENTRALBLATT FÜR PATHOLOGIE*, 138, 244–247.
38. **Moldvay J.**, Görbe É., Szende B., Papp Z. (1992) Congenitalis osteogenesis imperfectához társult arteriopathia calcificans infantum. *LEGE ARTIS MEDICINAE*, 2, 344–347.
39. Szende B., Kovacs L., **Moldvay J.**, Timar F., Simon K., Lapis K. (1992) Carrageenan inhibits the regression of carbon tetrachloride-induced collagen accumulation in the liver of rats. *JOURNAL OF ENVIRONMENTAL SCIENCE AND HEALTH PART A - TOXIC/HAZARDOUS SUBSTANCES ENVIRONMENTAL ENGINEERING*, A27(2), 493–503.
40. **Moldvay J.**, Schaff Z., Lapis K. (1991) Hepatocellular carcinoma in Fanconi's anemia treated with androgen and corticosteroid. *ZENTRALBLATT FÜR PATHOLOGIE*, 137(2), 167–170.
41. Szende B., Lapis K., Jeney A., Simon K., Ordog A., **Moldvay J.** (1991) Liver Damaging Effect of Suramin in Normal And Carbon-tetrachloride Treated Rats. *TOXICOLOGIC PATHOLOGY*, 19(3), 266–272.

## TUDOMÁNYMETRIAI ADATOK

Moldvay Judit tudományos és oktatási közleményeinek összefoglalása				
MTA V. Orvostudományi Osztály (2019.12.13)				
Tudományos és oktatási közlemények	Szám		Hivatkozások <sup>1</sup>	
	Összesen	Részletezve	Független	Összesen
<b>I. Folyóiratcikk <sup>2</sup></b>	91	---	---	---
szakcikk, nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű	---	42	698	768
szakcikk, hazai idegen nyelvű	---	0	0	0
szakcikk, magyar nyelvű	---	35	14	22
szakcikk, sokszerzős, érdemi szerzőként <sup>3</sup>	---	2	2	3
összefoglaló közlemény	---	9	3	3
rövid közlemény	---	3	2	12
<b>II. Könyv</b>	0	---	---	---
<b>a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként</b>	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
<b>b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként</b>	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
bb) Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
<b>III. Könyvrészlet</b>	21	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	17	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvrészlet	---	4	0	0
<b>IV. Konferenciaközlemény <sup>4</sup></b>	0	---	0	0
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)	---	4	0	0
<b>Tudományos közlemények összesen (I.-IV.)</b>	---	108	719	808
<b>Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)</b>	112	---	719	808
<b>V. További tudományos művek</b>	10	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkeket is	---	4	1	2
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	4	0	2
Óltalmak (szabadalmak)	---	2	2	2
<b>VI. Hivatkozott absztraktok <sup>5</sup></b>	5	---	2	5
<b>Összes hivatkozás <sup>1</sup></b>	---	---	724	819
<b>Hirsch index <sup>6</sup></b>	14	---	---	---
<b>g index <sup>6</sup></b>	29	---	---	---

Speciális tudománymetriai adatok	Száma	Összes hivatkozás
Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma <sup>2</sup>	37	425
Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma <sup>2</sup>	19	40
A tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (1999) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	78	652
Az utolsó 10 év (2009 - 2019) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma	57	209
A legmagasabb hivatkozottságú közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)	141	17,22%
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben	---	207
Jelentés, guideline	1	3
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő <sup>7</sup>	0	0